

Sicurezza ed efficacia dei mucolitici in età pediatrica

Le ragioni della controindicazione all'uso nei bambini sotto i due anni

LORIANA TARTAGLIA, FRANCESCO TROTTA e i componenti del WORKING GROUP PEDIATRICO DELL'AIFA
(vedi elenco Autori a fine articolo)

Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Sotto i due anni di età il mucolitico può far male anziché bene; siccome anche del possibile bene non c'è proprio certezza, meglio per tutti se in questa età i mucolitici non si prescrivono.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha adottato un provvedimento restrittivo per controindicare l'uso dei mucolitici, per uso orale e rettale, nei bambini di età inferiore a 2 anni, a conclusione di una revisione del profilo beneficio/rischio di questa classe di medicinali (ATC R05CB), condotta dall'Ufficio di Farmacovigilanza con il supporto della Sottocommissione di Farmacovigilanza e del Working Group Pediatrico dell'AIFA. Le schede tecniche e i fogli illustrativi sono in corso di variazione e, fino a quando le modifiche non saranno implementate, le specialità disponibili in commercio rechneranno la controindicazione sul confezionamento esterno.

Conseguentemente le confezioni esclusivamente dedicate ai bambini al di sotto dei 2 anni di età (medicinali a base di *sobrerolo* e *ambroxolo*) sono soggette alla revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Le nuove informazioni di sicurezza sono state comunicate ai medici e ai farmacisti attraverso l'invio di una Nota Informativa Importante¹, pubblicata sul sito web dell'AIFA unitamente a un documento di domande e risposte rivolto ai cittadini, che fornisce indicazioni riguardo alla corretta gestione della tosse nei bambini molto piccoli².

SAFETY AND EFFICACY OF MUCOLYTICS IN PAEDIATRIC AGE

(*Medico e Bambino* 2011;30:110-113)

Key words

Mucolytics, Adverse reaction, Risk/benefit profile, Italian Drug Agency

Summary

Following a signal from France, which showed an increase in the cases of bronchial obstruction and worsening respiratory disorders in children under 2 years of age treated with mucolytics, the Italian Drug Agency (AIFA) has revised the risk/benefit profile of this drug class (ATC R05CB), administered by oral and rectal route, in children under 2 years of age, authorized at a national level. This re-valuation gave unfavourable results; indeed, despite the widely use of these drugs, mainly available without prescription, and in the absence of sufficient evidence of efficacy in children, the safety profile is compromised by the risk of serious adverse reactions. Therefore, AIFA has adopted a regulatory action, currently under implementation, to contraindicate the medicines, for oral and rectal use, containing acetylcysteine, carbocysteine, ambroxol, bromexine, sobrerol, neltexine, erdoesteine and telmesteine in the age class 0-2 years.

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

I mucolitici possono essere definiti come farmaci che diminuiscono la viscosità delle secrezioni con lo scopo di facilitarne l'eliminazione.

Il secreto bronchiale è costituito da un fluido non omogeneo e vischioso, la cui quantità aumenta notevolmente in alcune condizioni (stati infiammatori, infezione broncopolmonare, disidratazione) e subisce variazioni nella composizione biochimica che si traducono in una modificazione delle sue proprietà viscoelastiche. Ne consegue

un ostacolo all'attività ciliare e quindi il ristagno delle secrezioni stesse, che contribuiscono all'ostruzione delle vie aeree di calibro minore³.

I mucolitici agiscono con differenti meccanismi d'azione: ad esempio modulano i processi di sintesi dei componenti del muco, al fine di normalizzarne le caratteristiche; modificano la struttura chimico-fisica del muco rompendo i polimeri di cui esso è costituito in unità più piccole, dotate quindi di minore viscosità; agiscono sul meccanismo di trasporto del muco all'interno delle vie aeree; incrementano il vo-

lume delle secrezioni attraverso l'idratazione. In particolare, *acetilcisteina* rompe i ponti disolfuro che legano tra loro le fibre glicoproteiche delle mucine. *S-carbossimetilcisteina* (carbocisteina o S-carbossimetilcisteina, disponibile anche come sale di lisina) ristabilisce l'equilibrio fisiologico tra sialo- e fucomucine, probabilmente attraverso la stimolazione intracellulare dell'attività dell'enzima sialil-transferasi⁴, ripristinando così le proprietà viscoelastiche del muco⁵. *Sobrerolo* incrementa il contenuto delle molecole di acqua nel secreto bronchiale, con aumento del volume della secrezione stessa, e aumenta la motilità ciliare, favorendo in tal modo l'eliminazione del secreto. *Ambroxolo* ha attività mucocinetica, oltre a modificare la viscosità e l'adesività delle secrezioni bronchiali. Anche se con differenti meccanismi d'azione, l'effetto dei mucolitici consiste sempre nel favorire l'espulsione del muco da parte di bronchi e trachea.

SPECIALITÀ MEDICINALI

A oggi, in Italia, sono disponibili in commercio diverse specialità medicinali contenenti agenti mucolitici per uso rettale e orale appartenenti all'ATC R05CB (*Tabella 1*). Sono per la maggior parte classificati in fascia C, senza obbligo di ricetta medica, definiti anche medicinali OTC o SOP, a seconda che siano autorizzati alla pubblicità verso il pubblico o meno. Questi farmaci sono disponibili in diverse formulazioni, ma quelli destinati ai bambini al di sotto di 2 anni di età sono generalmente in supposte e sciroppo. Indicati per lo più come mucolitici e fluidificanti nelle affezioni respiratorie acute e croniche, nei bambini sono spesso utiliz-

zati in caso di tosse produttiva. L'acetilcisteina trova indicazione anche come antidoto nell'avvelenamento da paracetamolo⁶ e in corso di trattamento con iso- e ciclofosfamide.

DATI DI SICUREZZA

Un'analisi condotta in Francia sui dati di sicurezza nazionali ha messo in evidenza un aumento dei casi di ostruzione respiratoria e di peggioramento di patologie respiratorie nei bambini di età inferiore a 2 anni trattati con i mucolitici.

In uno studio prospettico del 2002, condotto in due reparti di emergenza pediatrica, nell'arco di due mesi erano stati osservati 6 casi di aumento di broncorrea in bambini di età inferiore a otto mesi durante il trattamento con mucolitici, in particolare acetilcisteina e carbocisteina⁷.

Da allora altri 42 casi simili erano stati riportati al Centro Regionale di Farmacovigilanza e Informazione sui Farmaci di Parigi⁸. Inoltre, da una revisione dei dati da parte del Centro Regionale di Farmacovigilanza di Marsiglia, erano emerse ulteriori 59 segnalazioni di reazioni avverse (ADR) ai mucolitici nei bambini.

Le ADR osservate si erano verificate principalmente a carico dell'apparato respiratorio (peggioramento di bronchiolite, aumento di tosse, aumento di secrezioni bronchiali, dispnea, difficoltà respiratoria, vomito viscoso) e si rilevava una concentrazione di casi gravi nei bambini più piccoli⁹. Il segnale di rischio proveniente dalla segnalazione spontanea è stato confermato da un'analisi condotta dall'Agenzia francese sull'intero territorio nazionale, che ha riguardato tutti i casi di sospetta reazione avversa insorti (fino a maggio 2008) dopo l'uso di agenti mucolitici ed elicidina, indicati per tosse produttiva nei bambini di età < 2 anni, sia per via orale (*acetilcisteina*, *carbocisteina*, *meglumina*, *lestosteina* ed *elicidina*) che rettale (olio essenziale di trementina). L'analisi ha pertanto consentito la conferma del segnale, evidenziando un totale di 70 casi di peggioramento delle condizio-

ni respiratorie legate a ostruzione bronchiale, molte delle quali sono risultate gravi e hanno richiesto l'ospedalizzazione. La maggior parte dei bambini coinvolti aveva meno di un anno e migliorava dopo sospensione del farmaco e a seguito di trattamenti sintomatici, quali ad esempio la reidratazione.

Il rischio di tali reazioni avverse e l'assenza di dati pediatrici di efficacia nelle patologie bronchiali acute hanno condotto la Francia a controindicare l'impiego dei mucolitici nei bambini al di sotto dei 2 anni di età¹⁰.

Partendo da questo segnale d'allarme, l'AIFA ha revisionato i dati di sicurezza di tutti i principi attivi ad attività mucolitica (ATC R05CB), disponibili sul territorio nazionale per uso orale e rettale, nella fascia d'età 0-2 anni, che è stata considerata quella più a rischio in quanto più rappresentata nelle segnalazioni di reazioni avverse insorte in Francia. Le segnalazioni riscontrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), così come quelle internazionali, contenute nei Rapporti periodici di sicurezza (PSUR) delle singole specialità medicinali, sono a volte gravi e prevalentemente a carico della cute e del tessuto sottocutaneo (eritema, orticaria), ma anche dell'apparato respiratorio (apnea, dispnea, difficoltà respiratoria).

IL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO

Da un punto di vista farmacodinamico, seppur con differenti meccanismi d'azione, l'effetto dei mucolitici consiste nel rendere più fluido il muco e nel facilitarne l'eliminazione. All'inizio della terapia, dopo l'assunzione, si può verificare un aumento dello stimolo a tossire, proprio perché, all'interno delle vie respiratorie, aumenta la presenza di muco da eliminare. Tuttavia nella popolazione pediatrica con meno di 2 anni di età, la capacità di drenaggio del muco bronchiale è limitata a causa delle caratteristiche fisiologiche delle vie respiratorie (ad esempio diametro bronchiale ristretto, immaturità neuromuscolare). Appare quindi evidente co-

MUCOLITICI (ATC R05CB) SOGGETTI AL PROVVEDIMENTO AIFA

- | | |
|------------------|---------------|
| • Acetilcisteina | • Sobrerolo |
| • Carbocisteina | • Neltenexina |
| • Ambroxolo | • Erdosteina |
| • Bromexina | • Telmesteina |

Tabella 1

me, nei bambini al di sotto dei 2 anni di età in terapia con mucolitici, le reazioni avverse a carico dell'apparato respiratorio, quali ad esempio peggioramento di bronchiolite, aumento di tosse, aumento di secrezioni bronchiali, dispnea, difficoltà respiratoria e vomito viscoso, siano eventi attesi, dovuti proprio all'effetto dei farmaci mucolitici.

Per questa classe di farmaci non sono disponibili in letteratura sufficienti evidenze che abbiano dimostrato la loro efficacia nella popolazione pediatrica per il trattamento dei sintomi che si accompagnano alle infezioni delle vie respiratorie, quali la tosse e il raffreddore, e ancora più scarse sono le evidenze nella fascia di età 0-2 anni^{8,11-13}.

Anche quando è stata valutata l'efficacia dei mucolitici nel trattamento di patologie più gravi (ad esempio nelle infezioni del tratto respiratorio e nella bronchiectasia) si è concluso che i dati a supporto sono limitati per raccomandarne l'uso, soprattutto nei bambini al di sotto dei 2 anni di età^{14,15}.

Da una verifica dello stato delle raccomandazioni sull'utilizzo dei mucolitici in pediatria all'interno della banca dati *Clinical Evidence* del Gruppo *BMJ* è emerso che in nessun caso tali farmaci sono raccomandati nelle affezioni respiratorie seguenti: *common cold, sore throat, bronchiectasis, bronchiolitis, croup, acute respiratory distress syndrome, bronchitis*¹⁶.

Nella valutazione complessiva del rapporto beneficio/rischio dei mucolitici nei bambini < 2 anni di età va tenuto conto che, a fronte degli scarsi dati di efficacia, esistono potenziali rischi per la popolazione pediatrica. Infatti, dalla revisione dei dati di sicurezza provenienti dai PSUR presentati dalle aziende, dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza e dalla letteratura scientifica emergono casi di ADR che, seppure poco numerosi, sono a volte riportati come gravi.

Il provvedimento AIFA si colloca in un contesto internazionale: nel gennaio 2008 l'FDA ha controindicato l'uso nei bambini al di sotto dei 2 anni di tutti gli OTC autorizzati per tosse e raffreddore contenenti decongestionanti, espettoranti, antistaminici e an-

titussivi. La decisione è derivata dalla mancanza di dati di efficacia in questa fascia di età e di dati certi sui dosaggi consigliati, a fronte di evidenze di rischio nell'uso terapeutico e di tossicità nel sovradosaggio (fino al decesso). Alcuni dei principi attivi disponibili in Italia non sono autorizzati al commercio negli Stati Uniti. Il *Pediatric Advisory Committee* non raccomanda l'uso di tali prodotti fino ai 6 anni di età. L'Autorità neozelandese, che ha riesaminato i dati dell'FDA relativi all'uso dei medicinali OTC per la tosse e il raffreddore in età pediatrica, tenendo conto dei dati nazionali, ha concluso per un profilo di beneficio/rischio sfavorevole nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Analogo provvedimento è stato adottato in Australia; i mucolitici sono già controindicati al di sotto dei 2 anni in diversi Stati Membri dell'Unione Europea.

CONCLUSIONI

La rivalutazione dei benefici e dei rischi dei mucolitici nei bambini al di sotto di 2 anni di età ha dato esito sfavorevole, pertanto l'AIFA ha adottato un provvedimento restrittivo per vietarne l'uso nei bambini in questa fascia di età. Si precisa che la controindicazione non riguarda l'uso antidotico dei medicinali contenenti *acetilcisteina*. Nella valutazione è stato anche considerato che si tratta di farmaci di ampio consumo, probabilmente perché per la maggior parte prodotti da

banco, quindi percepiti come sicuri e spesso gestiti direttamente dalle famiglie, anche impropriamente. Può pertanto esserci una bassa tendenza a riconoscere le reazioni avverse a questi farmaci e in generale esiste un fenomeno di sottosegnalazione di ADR nella popolazione pediatrica.

Si raccomanda che i mucolitici siano prescritti nel rispetto delle condizioni previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio, sempre previa attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio di ogni singolo paziente e comunque mai nei bambini al di sotto dei 2 anni di età. Si richiama inoltre l'attenzione dei pediatri sul fondamentale compito di informare ed educare i genitori sul corretto uso di questi farmaci e in merito alla corretta gestione della tosse (*Box 1*). A parte infatti alcuni segni di gravità, come ad esempio la difficoltà respiratoria o la difficoltà seria ad alimentarsi, che devono orientare i genitori a consultare il medico, devono essere raccomandate misure alternative all'uso di mucolitici nei bambini sotto i 2 anni di età.

È utile ricorrere, ad esempio, all'uso di soluzione fisiologica o di altre soluzioni saline con cui effettuare lavaggi nasali o a semplici trattamenti non farmacologici (umidificazione dell'aria, reintegrazione idonea dei liquidi), per dare sollievo ai bambini molto piccoli.

Parallelamente è auspicabile che il farmacista, al momento della dispensazione, faccia presente il possibile ri-

Box 1 - RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DELLA TOSSE NEI BAMBINI MOLTO PICCOLI

- Per dormire, mettere il bambino nel letto sulla parte della schiena e sollevare leggermente il materasso dalla parte della testa (ad esempio, scorrere un piccolo cuscino sotto il materasso).
- Far bere il bambino frequentemente.
- Tenere fresca la stanza del bambino (a una temperatura di 19-20 °C) e assicurare un'adeguata umidificazione dell'aria.
- Garantire un adeguato ricambio d'aria della camera.
- Non fumare in casa, anche al di fuori della camera dove il bambino dorme.
- Se la tosse è associata a un'ostruzione nasale, effettuare lavaggi del naso con soluzione fisiologica o altre soluzioni saline (oppure utilizzando un aspiratore nasale se necessario), più volte al giorno (soprattutto prima di mangiare e prima di andare a letto); lavarsi le mani prima di occuparsi del bambino.

MESSAGGI CHIAVE

□ Una rivalutazione, da parte dell'AIFA, dei rischi e dei benefici dei mucolitici per i bambini al di sotto dei due anni ha dato esito sfavorevole: al di sotto di questa età (in assenza di effetti vantaggiosi solidamente dimostrati) vi è il rischio di un peggioramento consistente della difficoltà respiratoria da difficoltoso drenaggio bronchiale.

schio di ostruzione bronchiale e la controindicazione all'uso nei bambini molto piccoli, onde evitare un uso improprio nei bambini di quella fascia di età. Per un corretto monitoraggio dell'effetto delle misure di prevenzione applicate dall'AIFA, è altresì importante che eventuali reazioni avverse associate all'uso dei mucolitici nei bambini vengano segnalate.

Conflitto di interesse: nessuno

Indirizzo per corrispondenza:
Loriana Tartaglia
e-mail: l.tartaglia@aifa.gov.it

Bibliografia

1. Nota Informativa Importante dell'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA). Mucolitici per uso orale e rettale: controindicazione nei bambini al di sotto dei 2 anni. www.agenzia-farmaco.it (accesso del 20.01.2011).
2. Domande e Risposte. Informazioni sulla tosse nei bambini sotto i 2 anni d'età: perché

i mucolitici non devono più essere utilizzati? www.agenziafarmaco.it (accesso del 20.01.2011).
3. Gennazzani E, Giotti A, Mantegazza P. Trattato di Farmacologia e Chemioterapia. 2° ed. USES, 1986.
4. Havez R, Degand P, Roussel P, et al. Biochemical mechanism of action of cysteine derivatives on bronchial mucus. *Poumon Coeur* 1970;26:81-90.
5. Puchelle E, Girard F, Polu JM, et al. Effect of the mucoregulator S-carboxy-methyl-cysteine in patients with cyhronic bronchitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14:177-84.
6. Goodman and Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2006.
7. Chalumeau M, Cheron G, Assanthiany R, et al. Mucolytic agents for acute respiratory tract infections in infants: a Pharmacoepidemiologic problem? *Arch Pediatr* 2002;9: 1128-36.
8. Duijvestijn YC, Mourdi N, Smucny J, Pons G, Chalumeau M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD-003124.
9. Mourdi N, Dubus JC, Bavoux F, et al. Les fluidifiants bronchiques: vers une contre-indi-

cation chez le nourrisson. Mucolytic drugs: towards a contraindication in infants. *Arch Pediatr* 2010;17:735-36.
10. <http://www.afssaps.fr/> (ultimo accesso 02.02.2011).
11. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD-001831.
12. Rimsza ME, Newberry S. Unexpected infant deaths associated with use of cough and cold medications. *Pediatrics* 2008;122:e318-22.
13. Marchetti F. La prescrizione dei mucolitici: tra provvedimenti restrittivi e ricerca delle evidenze. *Medico e Bambino* 2011;30:7-10.
14. Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD006088;doi: 10.1002/14651858.CD006088.pub2.
15. Crockett A, Cranston JM, Alpers JH, Latner KM. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1): CD001289; doi: 10.1002/14651858. CD00-1289.
16. The Clinical Evidence. BMJ Publishing Group. <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp>.

WORKING GROUP PEDIATRICO DELL'AIFA

Paola Baiardi	<i>Consorzio per le Valutazioni Biologiche e Farmacologiche, Pavia</i>
Ignazio Barbieri	<i>Nucleo di Valutazione Aziendale, AOU "G. Martino", Messina</i>
Domenico Del Principe	<i>Pediatria Generale, Università Tor Vergata, Roma</i>
Pasquale Di Pietro	<i>DEA Pediatrico, Istituto "G. Gaslini", Genova (Coordinatore WGP)</i>
Paolo Manzoni	<i>Azienda Ospedaliera OIRM - Sant'Anna, Torino</i>
Federico Marchetti	<i>Clinica Pediatrica Universitaria, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste</i>
Ettore Napoleone	<i>Pediatra di famiglia, Azienda Sanitaria Regionale del Molise</i>
Francesca Rocchi	<i>Ufficio Assessment Europeo, AIFA (Segreteria Scientifica)</i>
Paolo Rossi	<i>DPUO Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma (Rappresentante in CTS)</i>
Rossella Rossi	<i>Farmacista ospedaliera, Istituto "G. Gaslini", Genova</i>
Carmela Santuccio	<i>Ufficio Farmacovigilanza, AIFA</i>
Gian Vincenzo Zuccotti	<i>Clinica Pediatrica, Ospedale "L. Sacco", Università di Milano</i>