

**Over The Counter but no longer under the radar: il dibattito sull'uso in pediatria di OTC per il trattamento della tosse e dei sintomi del raffreddore**

**Newsletter SIF (Società Italiana di Farmacologia) numero 05 dell'01-01-2008** A cura della Dott.ssa Arianna Carolina Rosa

L'articolo riassume la situazione attuale dei medicinali di automedicazione (Over The Counter - OTC) per il trattamento della tosse e dei sintomi del raffreddore negli USA.

A marzo 2007, infatti, è stata presentata una petizione alla Food and Drug Administration (FDA), che vede tra i primi firmatari gli autori stessi (Sharfstein JM, è commissioner of Health for Baltimore; North M, è studente in medicina alla Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore; Serwint JR, è Professore di Pediatria alla Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore), al fine di: 1) ottenere una dichiarazione pubblica sull'assenza di prove di efficacia e sicurezza nei bambini sotto i sei anni di età dei medicinali per il trattamento della tosse e dei sintomi del raffreddore, 2) prendere provvedimenti nei confronti di un marketing ingannevole, 3) rivisitare, di conseguenza, le schede tecniche.

Gli OTC per il trattamento della tosse e dei sintomi del raffreddore che includono varie combinazioni di antistaminici, decongestionanti, antitussivi ed espettoranti, sono stati commercializzati agli inizi degli anni settanta, nonostante la mancanza di studi sulla loro efficacia.

Nel 1976, in assenza di dati sull'uso pediatrico, la FDA ne ha sconsigliato l'uso sotto i due anni di età, mentre per i bambini di età superiore ha approvato un aggiustamento del dosaggio basato su un'estrapolazione dei risultati ottenuti in studi condotti sugli adulti. In particolare, la FDA ha raccomandato aggiustamenti di dosaggio per bambini di almeno due anni di età per tutti i medicinali per il trattamento della tosse e dei sintomi del raffreddore ad eccezione degli antistaminici, per i quali il limite di età è stato portato a sei anni, ma ha consentito la commercializzazione di questi farmaci anche per bambini di età inferiore se veniva riportata la dicitura "consultare il medico prima dell'uso".

I sei studi condotti a partire dal 1985 sull'uso dei medicinali per il trattamento della tosse e dei sintomi del raffreddore nei bambini sotto i dodici anni di età non hanno mostrato differenze significative di efficacia tra il placebo ed il farmaco. Già nel 1997 l'American Academy of Pediatrics aveva pubblicamente dichiarato che non erano state stabilite le indicazioni d'uso di tali medicinali nei bambini.

Nel 2006, l'American College of Chest ribadisce tale concetto, dichiarando che la letteratura sulle preparazioni OTC per il trattamento della tosse non supporta l'efficacia di tali medicinali nell'uso pediatrico. A fronte di queste osservazioni, il Center for Disease Control and Prevention ha identificato, tra il 2004 ed il 2005, 1500 emergenze per bambini sotto i due anni di età cui erano stati somministrati medicinali per il trattamento della tosse o dei sintomi del raffreddore. Una revisione della FDA pubblicata nel 2007 ha identificato 123 morti correlate all'uso di tali medicinali in bambini con età inferiore ai sei anni, dal 1969 al settembre 2006; gravi reazioni avverse erano causate da un sovradosaggio accidentale, un uso improprio, interazioni con altri farmaci o ad anomala reattività del soggetto in presenza di dosi standard.

Da questi dati emerge che il marketing di questi preparati non riflette i rischi o la mancanza di evidenze di efficacia nei bambini.

In risposta alla petizione di marzo 2007, è stata indetta una riunione del Pediatric Committee and Nonprescription Drug Advisory Committee il 18-19 ottobre del 2007.

Il Comitato ha dichiarato che è impossibile estrapolare dati inerenti l'uso di tali medicinali sia in bambini sotto i due anni di età, che in quelli tra i due e gli undici anni. Al contrario, il parere non è stato unanime sulla necessità di studi di efficacia in età pediatrica.

Dieci giorni prima del meeting, le principali industrie hanno richiamato volontariamente dal commercio gli OTC per il trattamento della tosse e dei sintomi del raffreddore per i bambini sotto i due anni di età e hanno proposto di aggiungere l'avvertenza "non usare per sedare i bambini" alle schede tecniche dei prodotti da banco a base di antistaminici.

Dopo il meeting, le principali industrie produttrici hanno dichiarato il loro disaccordo con il Comitato e la volontà di continuare a commercializzare tali medicinali per i bambini di età compresa tra i due e i cinque anni. Gli autori quindi auspicano che il parere del Comitato, sebbene non sia vincolante, porti la FDA a chiedere il ritiro dal commercio di questi medicinali.

## Riferimento bibliografico

Sharfstein JM et al. Over the counter but no longer under the radar – Pediatric cough and cold medications. N Engl J Med 2007; 357: 2321-24.

La vicenda americana ha avuto ampia eco in Italia, come dimostra l'intera pagina che il quotidiano torinese La Stampa ha dedicato, nell'edizione domenicale del 21 ottobre 2007, alle conclusioni del Pediatric Committee and Nonprescription Drug Advisory Committee. L'AIFA, sulla base di segnalazioni della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, ha adottato un provvedimento restrittivo (Determinazione pubblicata nella GU n. 156 del 07/07/2007) per vietare l'uso dei decongestionanti nasali ad attività simpaticomimetica nei bambini al di sotto dei dodici anni di età. In particolare, il provvedimento AIFA prevede una nuova controindicazione per questi medicinali nei bambini sotto i dodici anni di età.

A titolo di esempio delle conseguenze della nuova normativa, va ricordata la variazione del regime di dispensazione del Narlism® bambini gocce nasali (principi attivi: lisozima, fenolpropanolamina, tonzilamina) da OTC a ricetta ripetibile. Questo sulla base di gravi reazioni avverse a carico dell'apparato respiratorio (dispnea, edema della faringe e del naso, sofferenza respiratoria, congestione nasale), della cute (eruzione cutanea) e del sistema nervoso (ipotonia, iporeattività).

*Ad oggi, in Italia, sono in commercio come OTC con indicazione pediatrica 7 specialità medicinali appartenenti, secondo la classificazione ATC, alla classe del sistema respiratorio. Tutte e 7 sono indicate per il trattamento della tosse e dei sintomi del raffreddore:*

*Actiribexen® BB (dropropizina e etere guaiacolglicerico); Lipobalsamo® BB: (eucalipto e guaiacolo); Mucosolvan® BB (solfoguaiacolo e sodio benzoato); Ozopulmin® BB (tremontina e pino essenza); Rinopaidolo® BB (essenza di niaouli e di eucalipto); Sciroppo Berta® BB (potassio solfoguaiacolato e liquirizia estratto fluido); Tiocosol® BB (solfoguaiacolo e sodio benzoato).*

*Altri OTC con indicazione pediatrica appartengono, secondo la classificazione ATC, alla classe dell'apparato gastrointestinale e metabolismo e trovano impiego come lassativi, a base di piante medicinali o glicerina (Glicerolax® BB: glicerolo e malva estratto glicolico; Sorbiclis® BB: sorbitolo al 70% non cristallizzabile e diottilsodiosulfosuccinato; Verolax® BB: glicerina; Zetalax® BB: glicerolo), o come antiemetici (Valontan® BB e Xamamina® BB: dimenidrinato).*

Un aspetto di rilevanza non trascurabile riguarda l'estrapolazione dall'adulto al bambino di dati inerenti efficacia, sicurezza e farmacocinetica. Il Rapporto congiunto UNICEF-OMS Essential Medicines for Children dell'agosto 2006, afferma: **"...i bambini non sono piccoli adulti quando prendono un farmaco. Le modalità di assunzione, l'assorbimento, il metabolismo e l'escrezione di farmaci nel bambino sono diversi da quelli dell'adulto..."**.

A fronte di una scarsa segnalazione, in termini quantitativi, di reazioni avverse da farmaci in età pediatrica, il 20% delle segnalazioni per il 2007 alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza riguarda bambini. Sebbene la maggior parte siano imputabili ai vaccini, sono state segnalate reazioni avverse dovute, in ordine di incidenza, ad: antibiotici (principalmente reazioni cutanee e di tipo allergico, con manifestazioni di ipersensibilità di intensità variabile fino alle reazioni gravi come lo shock anafilattico); farmaci del sistema nervoso centrale (in particolare anticonvulsivanti, ad es. acido valproico e carbamazepina, anestetici ed antipiretici; nella maggior parte dei casi si sono verificate reazioni gravi, ad es. sindrome di Lyell); farmaci antinfiammatori non steroidei (in particolare ibuprofene, ketoprofene sale di lisina e morniflumato/acido niflumico; le reazioni descritte sono soprattutto edemi del labbro e della glottide, sanguinamenti gastrointestinali).

Per quanto riguarda i farmaci appartenenti alla classe dell'apparato gastrointestinale e metabolismo, le segnalazioni pediatriche hanno principalmente coinvolto molecole usate contro il vomito quali metoclopramide (il cui uso è controindicato nei soggetti di età inferiore ai sedici anni per gravi reazioni di tipo extrapiramidale) e domperidone. Quest'ultimo, in particolare, è contenuto nella specialità Peridon® (30 mg di principio attivo in supposte per bambini) a carico della quale sono state registrate 45 segnalazioni di reazioni avverse, di cui 15 gravi (6 inerenti bambini di età inferiore o uguale ai due anni) insorte tra gennaio 2001 e luglio 2007 imputabili ad un sovradosaggio del farmaco (la posologia prevista per un bambino di peso superiore ai 15 Kg, peso generalmente raggiunto entro i due anni di età, è di due supposte/die).

Infine, ulteriori segnalazioni sono state rilevate per farmaci appartenenti alle classi dei preparati ormonali sistemici esclusi gli ormoni sessuali e del sistema respiratorio.

L'analisi di queste segnalazioni mette in evidenza come i dati di sicurezza relativi all'uso dei farmaci in età pediatrica siano carenti e spesso non deducibili da quelli ottenuti nell'adulto.

Inoltre, data la necessità di informare/educare i genitori in merito al corretto uso dei farmaci nei bambini, emerge come figura di riferimento, oltre a quella del pediatra, quella del farmacista, in particolare all'atto della dispensazione dei farmaci OTC e SOP (senza obbligo di prescrizione).

### **Riferimenti bibliografici**

- Bollettino di Informazione sui Farmaci XIV n.2 2007 A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Pediatrici AIFA "Decongestionanti nasali: nei bambini i rischi superano i benefici" pp.1-8
- Reazioni (Bollettino di Farmacovigilanza dell'AIFA) n.6 – novembre 2007: M Bonati, "I farmaci per i bambini" p.1 e Anonimo, "Deve aumentare la cultura della segnalazione in pediatria" pp.7-8
- Bollettino di Informazione sui Farmaci XIV n.5 2007 Inserto a cura di F Marchetti e C Santuccio per il Gruppo di Lavoro sui Farmaci Pediatrici AIFA
- Menniti-Ippolito F. et al., Not Ist Super Sanità 20: 7-10, 2007

**Ettore Napoleone**

**Responsabile Nazionale FIMP Ricerca e Sperimentazione sui Farmaci  
Membro Gruppo Multidisciplinare AIFA " Farmaci e Bambini"**