

# Mucolitici e propiltiouracile: aggiornamenti sulla sicurezza di impiego nei bambini

Antonio Clavenna, Filomena Fortinguerra

Centro di Informazione sul Farmaco e la Salute, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

**Parole chiave** Mucolitici. Propiltiouracile. Niaprazina

## Mucolitici controindicati in Francia nei bambini < 2 anni di età

L'agenzia francese dei medicinali (*Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, AFSSAPS*) ha controindicato l'impiego dei mucolitici nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Un'analisi delle segnalazioni di reazioni avverse ha infatti osservato 70 casi di complicanze respiratorie dovute a ostruzione bronchiale associate a impiego di mucolitici. La maggior parte dei casi riguardava bambini minori di un anno, e ha richiesto l'ospedalizzazione dei pazienti. Secondo l'agenzia francese, nel primo anno di vita, la funzionalità polmonare è ridotta e l'uso di mucolitici potrebbe favorire un accumulo di muco nelle vie aeree.

L'agenzia del farmaco ha, inoltre, prodotto una brochure informativa distribuita dai farmacisti (scaricabile dal sito <http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Affiches-Brochures-Carnets-patients>), in cui ricorda ai genitori che la tosse è un meccanismo di difesa fisiologica, e fornisce alcune semplici indicazioni per il trattamento del sintomo tosse:

- effettuare frequentemente i lavaggi nasali con soluzione fisiologica;
- durante il sonno alzare leggermente la testa;
- dare frequentemente da bere;
- mantenere una temperatura non troppo elevata nella stanza (19-20 gradi) e arieggiare il locale;
- evitare di esporre il bambino al fumo di sigaretta.

(Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Contre-indication-chez-le-nourrisson-des-specialites-mucolytiques-carbocisteine-acetylcysteine-mucofluidifiantes-benzoate-de-meglumine-administrees-par-voie-orale-et-de-l-helicidine-Lettre-aux-professionnels-de-sante>)

Per corrispondenza:  
Antonio Clavenna  
e-mail: [clavenna@marionegri.it](mailto:clavenna@marionegri.it)

## Il propiltiouracile può causare epatotossicità anche grave

Nell'aprile 2010 la *Food and Drug Administration (FDA)* ha deciso di aggiungere un *black box warning* agli stampati del propiltiouracile (farmaco utilizzato per il trattamento dell'ipertiroidismo), per segnalare il rischio di danno epatico grave e di insufficienza epatica acuta, e di redigere una guida contenente le raccomandazioni per i pazienti che deve essere consegnata dal farmacista a ogni dispensazione del farmaco.

Questa decisione giunge dopo una valutazione delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse raccolte tra il 1969 e il 2009, che ha identificato 34 casi di grave epatopatia associata a propiltiouracile. 23 casi si sono verificati in pazienti adulti: 13 hanno avuto come esito il decesso e 5 il trapianto di fegato. 3 casi di morte e 7 trapianti di fegato sono gli esiti degli 11 casi di epatopatia in età pediatrica. Per quanto riguarda il metimazolo, l'altro farmaco anti-tiroideo, sono stati segnalati 5 casi di epatopatia (3 morti), esclusivamente in pazienti adulti. Sulla base di questi dati e di una revisione della letteratura, la FDA ha concluso che il propiltiouracile è associato a un maggior rischio di epatopatia rispetto al metimazolo.

La FDA raccomanda, perciò, di riservare il propiltiouracile ai pazienti che non possono tollerare altre terapie, quali il metimazolo, il radio-iodio o la chirurgia. Il propiltiouracile rimane invece il farmaco antitiroideo di prima scelta nel primo trimestre di gravidanza, a causa delle segnalazioni di malformazioni congenite (in particolare difetti del cuoio capelluto) associate all'impiego di metimazolo in gravidanza.

(FDA Drug Safety Communication: New Boxed Warning on severe liver injury with propylthiouracil. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm209023.htm#ds>)

Rivkees SA and Szarfman A, Dissimilar Hepatotoxicity Profiles of Propylthiouracil and Methimazole in Children *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, doi:10.1210/jc.2009-2546, published on line 28 aprile 2010)

## L'introvabile niaprazina

Da alcuni mesi in Italia la niaprazina (*Nopron*) non è più disponibile in commercio.

La causa sarebbe da attribuire al rifiuto dell'azienda titolare della licenza del prodotto di fornire alla Sanofi Aventis il principio attivo necessario per la produzione del farmaco.

Di fronte al perdurare della carenza, l'Agenzia Italiana del Farmaco il 9 giugno 2010 ha comunicato che il medicinale risulta essere regolarmente registrato in Francia dalla Geopharm. È possibile, perciò, richiedere l'autorizzazione all'importazione del farmaco inviando un modulo che può essere scaricato dal sito dell'Agenzia.

Questa vicenda suscita alcune riflessioni. La prima riguarda le implicazioni di tipo regolatorio che solleva dal momento che, come sottolineato nel comunicato dell'AIFA, in Francia la niaprazina sciroppo è controindicata al di sotto dei 3 anni di età e prevede un trattamento non superiore a 5 giorni mentre in Italia, al contrario, è (era?) autorizzata al di sopra dei 6 mesi di età, senza alcuna indicazione riguardo alla durata della terapia.

La seconda riguarda il fatto che si tratta di un farmaco per cui esistono poche prove di efficacia nel trattamento dei disturbi del sonno e limitate al breve periodo e stupisce pertanto che si sia deciso di attivare il percorso per l'autorizzazione all'importazione di questo medicinale. Percorso che è stato giustificato con la necessità di andare incontro ai bisogni di pazienti con patologie rare e/o invalidanti, anche se l'impiego comune e più frequente del farmaco riguarda situazioni molto meno rare e non invalidanti.

(Agenzia Italiana del Farmaco. Carenza Medicinale Nopron sciroppo. <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/carenza-medicinale-nopron-sciroppo>; Ramchandani P, et al. A systematic review of treatments for settling problems and night waking in young children. *BMJ* 2000;320:209-13) ♦