

## **SIP – SIMRI - FIMP**

### **Nota per Pediatri su Utilizzo del Broncovaleas sotto i due Anni**

L'Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA) ha diramato il 27 ottobre 2014 una nota in cui si indica che il "BRONCOVALEAS soluzione da nebulizzare 5 mg/ml è indicato nel trattamento del broncospasmo nei pazienti di età superiore ai 2 anni di età con patologie ostruttive reversibili delle vie aeree e attacchi acuti di broncospasmo". In sede di audizione AIFA, che si è tenuta all'AIFA il 19/01/2015, la SIP, la SIMRI e la FIMP hanno ribadito l'insostituibilità del salbutamolo in soluzione inalatoria nell'asma riacutizzato a tutte le età, specie nelle forme gravi. Preso atto delle osservazioni, l'AIFA si è riservata di emettere un parere a breve. Nelle more della attuazione, ecco le indicazioni per la pratica clinica rivolte ai pediatri sulle possibili alternative all'utilizzo del Broncovaleas® nel trattamento del wheezing/asma riacutizzato sotto i 24 mesi di vita (con la certezza che nessuna di queste opzioni risulta completamente sostitutiva di un corretto utilizzo del salbutamolo da solo per via aerosolica).

## Comunicato sulla nota AIFA del 27 ottobre 2014

Cara Collega, Caro Collega,

L'Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA) ha diramato il 27 ottobre 2014 una nota in cui si indica che il “BRONCOVALEAS soluzione da nebulizzare 5 mg/ml è indicato nel trattamento del broncospasmo nei pazienti di età superiore ai 2 anni di età con patologie ostruttive reversibili delle vie aeree e attacchi acuti di broncospasmo”.

Inoltre la stessa nota AIFA aggiunge che nei “Bambini da 2 a 12 anni, il dosaggio iniziale deve basarsi sul peso corporeo (da 0,1 a 0,15 mg/kg per dose), con successiva titolazione fino al raggiungimento della risposta clinica desiderata” e che “La dose non deve mai eccedere i 2,5 mg, 3 o 4 volte al giorno per nebulizzazione”.

Tale nota, come potrai leggere, riguarda errori di dosaggio, errata via di somministrazione e/o scambio di farmaco e non riguarda quindi il salbutamolo, come molecola, ma solo la formulazione del Broncovaleas® per via inalatoria.

La SIP e la SIMRI, in maniera congiunta con alcune società scientifiche affiliate (SIAIP, SICuPP, SIMEUP, SIPO) e con la FIMP, hanno indirizzato in data 4 Novembre una lettera all'AIFA, nella persona del Direttore Prof. Luca Pani, volta a comunicare l'entità del problema legato alla impossibilità di utilizzare questo farmaco nei primi anni di vita e le preoccupazioni dei pediatri per le implicazioni della stessa nota nella quotidiana attività clinico-assistenziale. Nella stessa lettera si richiedeva un incontro urgente con l'AIFA, finalizzato a trovare una soluzione al problema che potesse garantire tanto la sicurezza dei pazienti, quanto la possibilità di prescrivere e attuare una corretta terapia.

All'audizione, che si è svolta presso la sede dell'AIFA in data 19/1/2015, hanno partecipato il Dott. Fabio Cardinale, delegato SIP, il Dott. Renato Cutrera, delegato della SIMRI, e la Dott.ssa Adima Lamborghini, per conto della FIMP.

Durante l'incontro si è appreso che la suddetta nota AIFA è nata da segnalazioni, ad opera principalmente del CAV di Milano, riguardanti oltre un migliaio di casi riportati di effetti avversi (principalmente tachicardia e tremori) legati alla somministrazione di salbutamolo in gocce (principalmente ma non esclusivamente Broncovaleas®, verosimilmente per la maggiore diffusione commerciale di tale prodotto), accumulatisi nell'arco di un intero quinquennio. Allo stato attuale non è stato comunicato se i suddetti effetti avversi siano stati legati ad erronee somministrazioni del farmaco assunto per via orale, oltre che a sovradosaggi, come richiesto dalla nostra delegazione.

Durante l'audizione, la delegazione pediatrica ha ribadito l'insostituibilità del salbutamolo in soluzione inalatoria nell'asma riacutizzato a tutte le età, specie nelle forme gravi, le ragioni di farmacoeconomia e di praticità d'uso che inducono a privilegiare l'uso della soluzione aerosolica nei settings tanto ospedalieri quanto territoriali, nonché i dosaggi e gli intervalli di somministrazione raccomandati dalle Linee Guida nazionali e internazionali sull'asma. I nostri rappresentanti si sono inoltre fatti latori delle rilevanti implicazioni assistenziali e medico-legali che la stessa nota comporta.

Preso atto delle osservazioni, l'AIFA si è riservata di svolgere ulteriori indagini sulle suddette segnalazioni, emettendo un parere definitivo a breve, possibilmente accompagnato da una nota di rettifica, in cui, come richiesto dai nostri delegati, venga precisata una distinzione tra dosaggi comunemente raccomandati e dosaggi attuabili in particolari condizioni

assistenziali, sotto attenta supervisione da parte del medico. Si è inoltre convenuto sulla opportunità di inserire un warning in scheda tecnica, in cui si raccomandi di somministrare il salbutamolo esclusivamente per via inalatoria e non per via orale.

Nelle more della attuazione, abbiamo pensato di fornire al pediatra delle indicazioni (di seguito riportate) sulle possibili alternative all'utilizzo del Broncovaleas® nel trattamento del wheezing/asma riacutizzato sotto i 24 mesi di vita, sperando che queste possano essere utili nella pratica clinica corrente, con la certezza che nessuna di queste opzioni risulta completamente sostitutiva di un corretto utilizzo del salbutamolo da solo per via aerosolica.

#### NOTE TECNICHE PER L'UTILIZZO DEL SALBUTAMOLO IN PRESENZA DELLA NOTA AIFA SULL'UTILIZZO DEL BRONCOVALEAS 27 OTTOBRE 2014.

Il salbutamolo, in quanto beta-agonista "parziale" (dotato cioè di un plateau nella curva dose/risposta), è un farmaco con un profilo di sicurezza molto elevato, ma il suo uso in bambini di età <24 mesi è per il momento off-label, limitatamente però alla formulazione commerciale denominata Broncovaleas® soluzione per aerosol.

Poiché il salbutamolo resta un presidio terapeutico di importanza fondamentale nella gestione del paziente con asma/wheezing riacutizzato, con un'efficacia documentata anche nel bambino molto piccolo (con la sola eccezione della bronchiolite), è necessario che il pediatra conosca le soluzioni terapeutiche alternative, di seguito riportate.

**OPZIONE 1:** Uso del salbutamolo in formulazione aerosol dosato (es. Ventolin®, Broncovaleas®). E' fondamentale che sia utilizzato solo e soltanto attraverso un distanziatore, possibilmente di piccolo volume, dotato comunque di mascherina oro-faciale. Con questa modalità di erogazione il salbutamolo si è dimostrato efficace anche nel bambino molto piccolo, adottando comunque la precauzione, ove si tratti di un lattante di pochi mesi, di mantenere il paziente in posizione supina e mettere il distanziatore in posizione verticale. La posologia, secondo linee guida nazionali e internazionali, è orientativamente di 100 mcg (1 puff) ogni 5-10 kg di peso corporeo. Si fa presente che per tale via di somministrazione non esistono sufficienti evidenze riguardanti il trattamento dell'attacco grave, ma solo quello delle crisi da lievi a moderate.

**OPZIONE 2:** Uso dell'associazione salbutamolo + ipratropium bromuro gocce per nebulizzazione (es. Breva®, Naos®, Biwind®). In queste formulazioni ogni goccia contiene 187,5 mcg di salbutamolo e 37,5 mcg di ipratropium bromuro, una molecola quest'ultima poco assorbita dall'albero respiratorio e con un ottimo profilo di tollerabilità. Tale associazione avrebbe il vantaggio di aggiungere all'azione farmacologica del salbutamolo quella dell'anticolinergico, di cui è dimostrato il sinergismo di azione rispetto al salbutamolo, soprattutto nell'asma di maggiore severità e in età scolare. Poiché anche nel bambino di età superiore ai 2 anni, fino ai 4 anni di vita, il dosaggio di ipratropium raccomandato dalle linee guida è di 0,125 – 0,250 mg/dose, il dosaggio massimo da somministrare sotto i 2 anni di vita sarebbe di 6 gocce/dose, ripetibili anche per tre volte ogni 20-30 minuti per un'ora. Tale dosaggio, comunque, pari a una dose di salbutamolo di 1,125 mg, potrebbe rivelarsi insufficiente per una riacutizzazione broncospastica severa, (in queste condizioni la dose raccomandata di salbutamolo è infatti di 0,15 mg/Kg/dose).

**OPZIONE 3:** Uso dell'associazione salbutamolo + beclometasone (es. Clenil Compositum®) per nebulizzazione. In questa formulazione ogni fiala da 2 ml del farmaco contiene 0,8 mg

di beclometasone e 1,6 mg di salbutamolo. Tale associazione, tenendo presente che la dose raccomandata di salbutamolo per una riacutizzazione broncospastica grave è di 0,15 mg/Kg/dose, può risultare adeguata per un bambino del peso massimo di 10 kg, con lo svantaggio comunque della somministrazione ad alto dosaggio di un cortisonico inalatorio in caso di ripetizione della dose più volte nella stessa giornata. Tale approccio è stato comunque recentemente suggerito anche come possibilità alternativa alla terapia di prevenzione con steroidi per via inalatoria continuativa.

Come sopra riportato, la citata nota AIFA aggiunge che nei “Bambini da 2 a 12 anni, il dosaggio iniziale deve basarsi sul peso corporeo (da 0,1 a 0,15 mg/kg per dose), con successiva titolazione fino al raggiungimento della risposta clinica desiderata” e che “La dose non deve mai eccedere i 2,5 mg, 3 o 4 volte al giorno per nebulizzazione”. In questa parte, quindi, la nota pone dei limiti perfino sul numero di somministrazioni di salbutamolo. Va rimarcato che la nota purtroppo non tiene conto del fatto che tutte le linee guida sull'asma contemplano nel trattamento dell'asma grave, specie nelle forme a rischio di arresto respiratorio (presenza di SpO<sub>2</sub> <92% e/o normo-ipercapnia e/o PEF o FEV<sub>1</sub> <33% del predetto), la possibilità che il salbutamolo venga somministrato alla dose di 2,5 mg/dose (alcune linee guida consigliano fino 5 mg per bambini >5 anni di età) anche ogni 20-30' per 3 volte o più se necessario, fino ad arrivare alla nebulizzazione continua. Di fronte a questo problema purtroppo non esistono alternative, se non scegliere tra i rischi del tutto potenziali di un impiego del farmaco con una posologia al momento “off-label”, ovvero quelli di un sottotrattamento dell'asma, con tutto ciò che ne consegue.

Ribadiamo quindi il nostro impegno, come SIP, società affiliate e come FIMP, affinché l'AIFA riveda le sue posizioni, in considerazione anche del fatto che l'asma riacutizzato rappresenta una delle più comuni emergenze, causa talora di mortalità, in età infantile, e che il salbutamolo, a dosaggio adeguato, resta tuttora un presidio terapeutico insostituibile nella gestione di questa patologia.

Sperando intanto di avervi fornito informazioni di utilità pratica nel tuo operare quotidiano, ti porgiamo i nostri più cordiali saluti.

Giovanni Corsello, Presidente SIP

Fabio Cardinale, Consigliere Nazionale delegato SIP

Renato Cutrera, Presidente SIMRI

Roberto Bernardini, Presidente SIAIP

Giorgio Bracaglia, Presidente SIPO

Giampiero Chiamenti, Presidente FIMP

Marina Picca, Presidente SICuPP

Antonio Francesco Urbino, Presidente SIMEUP

## Riferimenti bibliografici

1. Linee Guida BTS/SIGN 2014, disponibili al sito: <https://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/asthma-guideline/>
2. Linee guida GINA 2014, disponibili al sito: <http://www.ginasthma.org/>.
3. Linee guida SIP su “Gestione dell’attacco acuto di asma”, Area Pediatrica 2008;5:13-24
4. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. Paediatric Respiratory Reviews 2013;14:234–235
5. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2013 Aug 21;8:CD000060.