

**Considerazioni relative alla nota AIFA del 5 luglio 2023** – Modifica di indicazioni e popolazione autorizzata dei medicinali a base dell'associazione fissa (FDC) salbutamolo e ipratropio bromuro (0,375% + 0,075%).

“L’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) intende richiamare l’attenzione su alcune importanti modifiche alle informazioni di prodotto dei medicinali contenenti la combinazione a dose fissa di salbutamolo e ipratropio bromuro (0,375% + 0,075%).

In esito ad una revisione dei dati di efficacia e sicurezza di tali prodotti medicinali, le indicazioni sono state ristrette al trattamento del broncospasmo nei pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) che necessitano di una regolare terapia sia con ipratropio bromuro sia con salbutamolo. Pertanto, l’uso dei prodotti medicinali a base di tale associazione è stato ristretto alla sola popolazione adulta (>18 anni di età). Non è quindi più indicato l’uso nei bambini e negli adolescenti.

La restrizione si è resa necessaria in quanto è stato osservato un aumento del numero di eventi indesiderati, spesso gravi, dovuti a errori terapeutici nell’uso del medicinale, soprattutto nella fascia pediatrica. Nelle attuali linee guida di pratica clinica non vi è alcuna raccomandazione relativamente all’utilizzo della combinazione fissa salbutamolo/ipratropio nell’asma bronchiale pediatrica. Il salbutamolo rientra tra i principi attivi utilizzati per un rapido sollievo dei sintomi asmatici (fase 1 del trattamento) mentre la somministrazione di ipratropio può essere presa in considerazione nel trattamento di gravi riacutizzazioni (fase 2 del trattamento) in associazione a agonisti  $\beta_2$  ad un dosaggio da stabilire a seconda dell’età del bambino. In caso di necessità, i pazienti pediatrici potranno essere trattati con i due medicinali monocomponente disponibili, a base dei due principi attivi separati, in modo da permettere un aggiustamento del dosaggio in base alle necessità dei pazienti.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo di tutti i medicinali a base della combinazione fissa salbutamolo e ipratropio bromuro (0,375% + 0,075%) sono stati aggiornati per riflettere le modifiche alle indicazioni terapeutiche e le informazioni di sicurezza in essi contenute adeguate alle evidenze attualmente disponibili”.

#### **Considerazioni relative alle Nota:**

- La somministrazione di ipratropio bromuro, secondo le attuali linee guida, è indicata in età pediatrica a partire dai due anni di età, nel trattamento di riacutizzazioni asmatiche **moderato-gravi** (fase 2 e 3 del trattamento) e non solo in caso di riacutizzazioni gravi, come riportato nella nota AIFA (*erroneamente indicata fase 2 del trattamento*), in associazione ai beta2-agonisti. Questo aspetto, relativo alla sua indicazione, sottolinea l’importanza di poter disporre di tale farmaco, anche in formulazione fissa con salbutamolo, per la fascia pediatrica (bambini ed adolescenti), per il trattamento dell’attacco asmatico moderato, oltre che grave, sia a livello ospedaliero che territoriale, dove i farmaci per l’attacco asmatico acuto devono essere facilmente gestibili nel loro utilizzo e meno soggetti ad errori posologici, come può accadere se somministrati separatamente in monocomponenti.
- Si ricorda che l’insufficienza respiratoria giustifica il 35% degli accessi in codice rosso in Pronto Soccorso pediatrico, in particolare nei primi anni di vita e che tale condizione è responsabile del 20% di tutte le morti nei bambini al di sotto dei 5 anni di età nel mondo (Hammer J. Paediatr Respir Rev. 2013).
- La gestione delle emergenze in età pediatrica è resa maggiormente complessa dalla necessità di disporre di diversi farmaci, differenti per posologia, in pazienti di età e peso differente ed in diversi contesti (ospedale, studio del pediatra, domicilio).
- Per quanto concerne la sicurezza dell’associazione fissa salbutamolo ed ipratropio bromuro (specialità medicinale Breva 0,375% +0,075% soluzione da nebulizzare o orale) il primo evento avverso riportato nel Data Base di Farmacovigilanza di Valeas risale al 2003. Dal 2003 al 2020 sono stati registrati 235

eventi avversi in 123 pazienti su un totale di oltre 21,6 milioni di confezioni vendute. Nella fascia pediatrica (0-12 anni) gli eventi avversi registrati sono stati 136 in 71 pazienti, con una incidenza dello 0,00063% e per la maggior parte di entità lieve-moderata.

- Dal Report Reazioni Avverse dei Medicinali, disponibili sul sito AIFA (consultato in data 4/09/2023), il numero di eventi avversi totali aggiornato al maggio 2022 è di 140, di cui 90 in età pediatrica. Da notare che dal 2021 le segnalazioni riguardano solo l'età pediatrica e che nel 2022 sono riportate solo tre segnalazioni nella fascia d'età (1-23 mesi).
- Tra le reazioni avverse descritte, il 18% (n=25) è attribuibile ad errori terapeutici, esposizioni accidentali al medicinale, abuso di farmaci, dosaggio o via di somministrazione errata ed uso off-label del prodotto.
- Da sottolineare che non si è mai verificato un evento avverso fatale e negli anni 2021-2022, in cui le segnalazioni interessano solo la fascia pediatrica, vengono riportati solo 2 eventi gravi. Non è tuttavia possibile estrapolare dal report AIFA le caratteristiche cliniche dei suddetti eventi per fascia d'età, né la via di somministrazione del farmaco (se inalatoria o orale) in seguito alla quale essi si sono manifestati. Tra questi, la tachicardia e i tremori sono i più frequenti; è tuttavia da ricordare che la tachicardia, è da inquadrare nel contesto clinico della patologia di base, ovvero l'attacco acuto di asma e/o la condizione di broncospasmo, di cui rappresenta un segno clinico manifesto.
- Da quando non è più possibile utilizzare Salbutamolo come soluzione da nebulizzare al di sotto dei 2 anni di età (come da scheda tecnica di Broncovaleas 5mg/ml, soluzione da nebulizzare, aggiornata da AIFA il 10/06/2016), a fronte di un aumento delle vendite dell'associazione fissa salbutamolo e ipratropio bromuro (Breva soluzione 0,375% + 0,075%), non si è verificato un aumento significativo dal 2016 dell'incidenza percentuale degli eventi avversi, riferiti a tale specialità medicinale, nella fascia d'età 0-2 anni. L'incidenza percentuale di eventi avversi è rimasta pressoché costante (come indicato in tabella) con un'incidenza media dal 2016 al 2020 (in rapporto ai dati forniti delle vendite distribuiti per anno e per fascia di età) dello 0,00013%.

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<b>SALBUTAMOLO+ IPRATROPIO</b>	<b>3.467.919</b>	<b>3.186.661</b>	<b>3.233.838</b>	<b>3.202.560</b>	<b>2.936.938</b>	<b>3.059.747</b>	<b>3.845.816</b>	<b>3.719.141</b>	<b>3.629.545</b>
Numero segnalazioni AIFA tutte le età	6	10	18	14	5	11	22	17	11
Numero segnalazioni AIFA 0-18 anni	5	5	12	9	3	6	11	14	9
Numero segnalazioni AIFA 0-12 anni	5	5	11	7	2	6	11	14	9
Numero segnalazioni AIFA 0-2 anni	2	3	4	4	1	5	7	7	4
Incidenza percentuale tutte le età	0,000173	0,000313	0,000556	0,00437	0,00017	0,000359	0,000572	0,000457	0,000303
Incidenza percentuale 0-18 anni	0,000144	0,000156	0,00037	0,000281	0,000102	0,000196	0,000286	0,000376	0,000247
Incidenza percentuale 0-12 anni	0,000144	0,000313	0,00034	0,000281	0,00068	0,000359	0,000572	0,000457	0,000303
Incidenza percentuale 0-2 anni	0,000057	0,000094	0,000123	0,000124	0,000034	0,000163	0,000182	0,000188	0,00011

### Conclusioni:

- Tutte le linee guida internazionali e nazionali riportano l'indicazione alla somministrazione di salbutamolo associato a ipratropio bromuro nella gestione dell'attacco d'asma moderato-grave, a dosaggio fisso stabilito in base all'età e alla gravità del quadro clinico e raccomandano la somministrazione di tali farmaci per via inalatoria.
- Nelle attuali linee guida italiane per l'attacco acuto d'asma in pediatria (Indinnimeo et al., Ital J Pediatr. 2018 Apr 6;44(1):46) è raccomandato l'uso dell'ipratropio bromuro nell'attacco moderato-grave d'asma in combinazione con il salbutamolo, ai seguenti dosaggi:

- 125–250 µg/dose nei bambini di età < 4 anni;
- 250–500 µg/dose nei bambini di età ≥ 4 anni.

La somministrazione di ipratropio bromuro è raccomandata fino a 3 volte ogni 20-30 min nella prima ora di terapia, poi ogni 4-6 ore fino a sospensione (RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE secondo metodologia GRADE). Tale raccomandazione è stata elaborata sulla base di diversi studi presenti in letteratura che dimostrano che l'aggiunta di un anticolinergico ad un beta2-agonista a breve durata d'azione (SABA) riduce il rischio di ospedalizzazione in corso di asma acuto.

Nel 2020, una revisione sistematica Cochrane condotta da Craig et al. (Cochrane Database Syst Rev. 2020 Aug 5;8(8):CD012977) ha preso in esame i risultati di 67 studi condotti in bambini con attacco d'asma acuto: dall'analisi dei dati si conferma ancora una volta che l'aggiunta di agenti anticolinergici per via inalatoria ai SABA riduce il rischio di ricovero ospedaliero e sembra inoltre ridurre il rischio di nausea e di tremore, per quanto riguarda gli eventi indesiderati associati a tali farmaci.

- In altri Paesi Europei è attualmente in commercio l'associazione fissa ipratropio bromuro + salbutamolo al dosaggio di 0,5 mg/2,5 mg in soluzione da nebulizzare per BPCO e "problemi respiratori" (sibili, respiro affannoso, mancanza di fiato, peso al petto, etc) a partire dai 12 anni di età (vedi allegato).
- Le evidenze riportano che non si è mai verificato un evento avverso fatale correlata alla associazione fissa ipratropio bromuro + salbutamolo dal 2003 ad oggi e che dal 2016 al 2020 l'incidenza percentuale degli eventi avversi riferiti a tale specialità medicinale *nella fascia d'età 0-2 anni* è rimasta costante, nonostante un aumento delle confezioni vendute in tale fascia di età per il mancato possibile utilizzo di Salbutamolo al di sotto dei 2 anni, come da indicazione ministeriale (nota AIFA del 10/06/2016, relativa all'uso di Broncovaleas 5 mg/ml soluzione da nebulizzare).
- Sappiamo che l'asma ed il respiro sibilante rappresentano le più frequenti condizioni patologiche dell'infanzia, nonché una delle principali cause di accesso in PS nei bambini di età inferiore ai 15 anni. Inoltre, i pazienti con asma lieve (che rappresentano il 50% dei casi) possono avere episodi di asma acuto anche gravi (fino al 40% dei casi) e potenzialmente fatali.
- Si ritiene pertanto necessario poter disporre, anche per la fascia pediatrica (bambini e adolescenti) di tutti gli strumenti terapeutici necessari alla gestione dell'attacco asmatico acuto, sia a livello ospedaliero, che territoriale, dove i farmaci devono essere facilmente gestibili (come nel caso dell'associazione fissa), dimostratamente efficaci e tali da limitare il rischio di errori posologici.

Prof.ssa Stefania La Grutta, Presidente Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)  
Prof.ssa Amelia Licari, Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo  
Prof.ssa Mariangela Tosca, IRCCS Istituto Gaslini Genova  
Dottorssa Stefania Zampogna, presidente SIMEUP  
Prof. Michele Miraglia del Giudice, Presidente Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP)  
Prof. Fabio Midulla, Università La Sapienza di Roma  
Prof. Gian Luigi Marseglia, Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo  
Dott. Antonio D'Avino, Presidente FIMP  
Dott. Giuseppe Di Mauro, Presidente SIPPS  
Dott. Renato Cutrera, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma