

PRESENZA DI ECCIPIENTI POTENZIALMENTE TOSSICI NEI MEDICINALI UTILIZZATI IN PATOLOGIA NEONATALE: ANALISI RETROSPETTIVA

Cella E (1), Pellizzari F (2), Minesso E (3), Burlon N (3)

1. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Padova
2. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Pisa
3. U.O. Farmacia Ospedale dell'Angelo Mestre, Azienda ULSS 3 Serenissima

INTRODUZIONE E SCOPO

Gli eccipienti, i componenti dei prodotti medicinali definiti inattivi, sono diventati ultimamente oggetto di una crescente attenzione come potenziale sorgente di eventi avversi, in alcuni casi anche gravi, nei neonati, nei quali l'imaturità degli organi e delle vie metaboliche può impedire un'efficiente eliminazione dall'organismo.

Con questa analisi retrospettiva, si è voluto verificare la presenza di eventuali eccipienti, segnalati in letteratura come potenzialmente tossici per i neonati, nei farmaci impiegati nel Reparto di Patologia Neonatale dell'Ospedale dell'Angelo di Mestre nel periodo gennaio 2017-giugno 2018.

MATERIALI E METODI

Sono stati considerati i medicinali dispensati dalla Farmacia alla Patologia Neonatale, con esclusione degli emoderivati, del glucosio, delle soluzioni elettrolitiche, dei vaccini e dei mezzi di contrasto. Per ciascun medicinale è stata valutata, attraverso la consultazione dell'RCP, la presenza dei seguenti eccipienti, che in letteratura sono stati associati a potenziale tossicità nei neonati (EPT): benzalconio cloruro, alcol benzilico, acido benzoico/sodio benzoato, etanolo, metabisolfito, paraben, polisorbato 80, glicole propilenico, saccarina e sorbitolo.

RISULTATI

Nel periodo considerato sono state dispensate 66 diverse specialità medicinali, principalmente in formulazione orale (45%) e parenterale (41%). Il 44% di tali specialità (n= 29) conteneva almeno un EPT (media: 2, da 1 a 4). Gli EPT più frequentemente presenti sono: paraben (in 11 specialità), etanolo (in 10), glicole propilenico (in 9) e sodio metabisolfito (in 7). Nessun medicinale presentava polisorbato 80, benzalconio, acido benzoico o alcol benzilico. Solo per 5 specialità nell'RCP è riportato anche il quantitativo di (almeno un) EPT presente. Delle 29 specialità contenenti un EPT, il 41% è espressamente autorizzata per l'uso nei neonati.

Principio attivo	Forma farmaceutica	EPT
Adrenalina	sol iniettabile	sodio metabisolfito (1 mg)
Alprostadil	sol iniettabile	alcol disidratato
Amoxicillina e a.c. clavulanico	sospensione os	sodio benzoato
Atropina	sol iniettabile	sodio metabisolfito (0,5 mg)
Benzilpenicillina	sosp iniettabile	propil p-idrossibenzoato, metil p-idrossibenzoato,
Colcalcifediolo	gtt os	glicole propilenico
Desametasone	sol iniettabile	metile para-ossibenzoato, propil para-ossibenzoato
Diazepam	gtt os	alcol etilico 96%, glicole propilenico, saccarina
Diazepam	gtt os	alcol etilico 96%, glicole propilenico, saccarina
Digossina	sciroppo	metile p-idrossibenzoato, alcol etilico al 96% (0,105 ml/1 ml di sciroppo), glicole propilenico
Dopa mina	sol iniettabile	potassio metabisolfito
Fenitoina	sol iniettabile	alcol etilico glicole propilenico
Fenobarbitale	sol iniettabile	glicole propilenico
Fentanile	sol iniettabile	metile p-idrossibenzoato, propil p-idrossibenzoato
Fenticonazolo	crema dermatologica	glicole propilenico (5 g)
Fruttosio difosfato	sol iniettabile	sodio metabisolfito
Furosemide	soluzione os	metile p-idrossibenzoato, propil p-idrossibenzoato, alcol etilico, sorbitolo 70%
Gentamidina	collirio	sodio metabisolfito
Levetiracetam	sol os	metile p-idrossibenzoato (1,5 mg/ml), propil p-idrossibenzoato (0,18 mg/ml), glicole propilenico
Morfina solfato	sol os	metile p-idrossibenzoato, propil p-idrossibenzoato, alcol etilico
Nistatina	sosp os	metile p-idrossibenzoato, propil p-idrossibenzoato, alcol etilico, sodio saccarinato
Paracetamolo	gtt os	glicole propilenico saccarina sorbitolo
Ranitidina (2 specialità)	sciroppo	propil p-idrossibenzoato, butile p-idrossibenzoato, alcol etilico, saccarina sodica, sorbitolo (70%)
Tiamina + Piridossina + Cianocobalamina	sol iniettabile	esteri dell'acido-p-idrossibenzoico
Tobramicina	sol iniettabile	sodio metabisolfito
Tropicamide + Fenilefrina	collirio	sodio metabisolfito
Zidovudina	sciroppo	sodio benzoato, saccarina sodica

Fig. 1 Specialità medicinali analizzate contenenti EPT

Eccipiente	Attività	Possibili effetti tossici segnalati in letteratura*
Benzalconio cloruro	Antimicrobici	Irritazione cutanea, ipersensibilità; broncocostrizione negli asmatici
Alcol benzilico	Antimicrobici	Sindrome tossica fatale nei neonati di basso peso; ipersensibilità; neurotossicità; cefalea, vertigini, nausea, vomito e diarrea; sovraesposizione può causare depressione del SNC e insufficienza respiratoria.
Sodio benzoato/acido benzoico	Antimicrobici	Iperbilirubinemia nei neonati; acidosi metabolica e neurotossicità; irritazione cutanea e delle mucose
Metabisolfito	Antimicrobici e antiossidanti	Irritazione gastrica, depressione del SNC e morte (via orale e ad alte concentrazioni)
Paraben	Antimicrobici	Reazioni di ipersensibilità, iperbilirubinemia nei neonati
Polisorbato 80	Solvente/agente solubilizzante	Sindrome da vitamina E (fatale nei neonati pretermine a basso peso): trombocitopenia, alterazioni renali, epatomegalia, colestasi, ascite, ipotensione, acidosi metabolica
Etanolo	Solvente/agente solubilizzante	Depressione SNC, intossicazione, letargia, ipotermia, ipoglicemia, stupore, coma, depressione respiratoria e alterazioni cardiovascolari
Glicole propilenico	Solvente/agente solubilizzante	Irritazione cutanea; depressione SNC. Alte dosi: eventi avversi cardiovascolari, epatici, respiratori, emolisi e tossicità renale
Saccarina sodica	Dolcificante	Orticaria, prurito, reazioni di ipersensibilità
Sorbitolo	Dolcificante	Azione lassativa osmotica; controindicato in caso di intolleranza al fruttosio

* Souza A et al. Toxic excipients in medications for neonates in Brazil. Eur J Pediatric 2014
Garcia-Palop B et al. Harmful excipients in medicines for neonates in Spain. Int J Clin Pharm 2016

Fig. 2 Potenziali effetti tossici degli EPT analizzati nello studio

CONCLUSIONI

Questa rilevazione, sebbene grossolana e con molte limitazioni, permette di evidenziare il pericolo di una esposizione inconsapevole a eccipienti tossici durante le prime settimane di vita. A tal proposito, è auspicabile una più accurata selezione dei medicinali destinati all'uso neonatale, anche sulla base degli eccipienti, e l'implementazione, in collaborazione con le Patologie Neonatali, di un monitoraggio attivo sugli effettivi livelli di esposizione a EPT e sui possibili eventi avversi originati da tale esposizione.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cuzzolin L. "Neonates exposed to excipients: concern about safety" Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2018;7(1):e070112;
- 2) Sviestina I, Mozgjs D. "A retrospective and observational analysis of harmful excipients in medicines for hospitalised neonates in Latvia"; Eur J Hosp Pharm 2018; 25:176-182