

Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione  
Università degli Studi di Siena  
Policlinico Santa Maria alle Scotte

**FARMACI ORFANI  
IN  
PEDIATRIA**

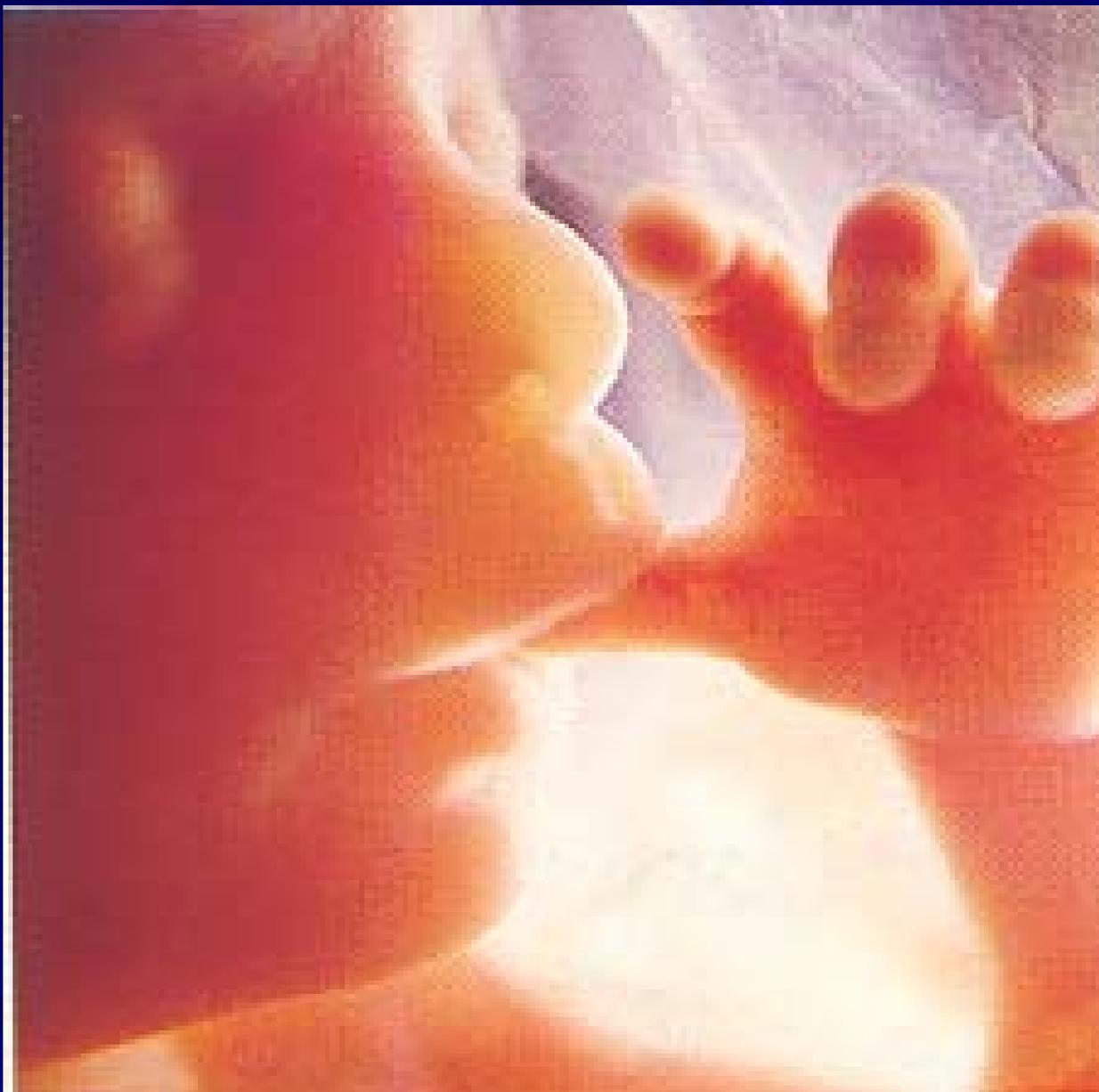
Prof. Franco Bagnoli  
Direttore Sezione di Neonatologia e Pediatria Preventiva



**6 settimane dopo la fecondazione**



**17 settimane dopo la fecondazione**



**22 settimane dopo la fecondazione**



**22 settimane dopo la fecondazione**



# DESCRIZIONE DELLA CASISTICA

**933** bambini nati nel periodo 1999-2005 privi di malformazioni maggiori

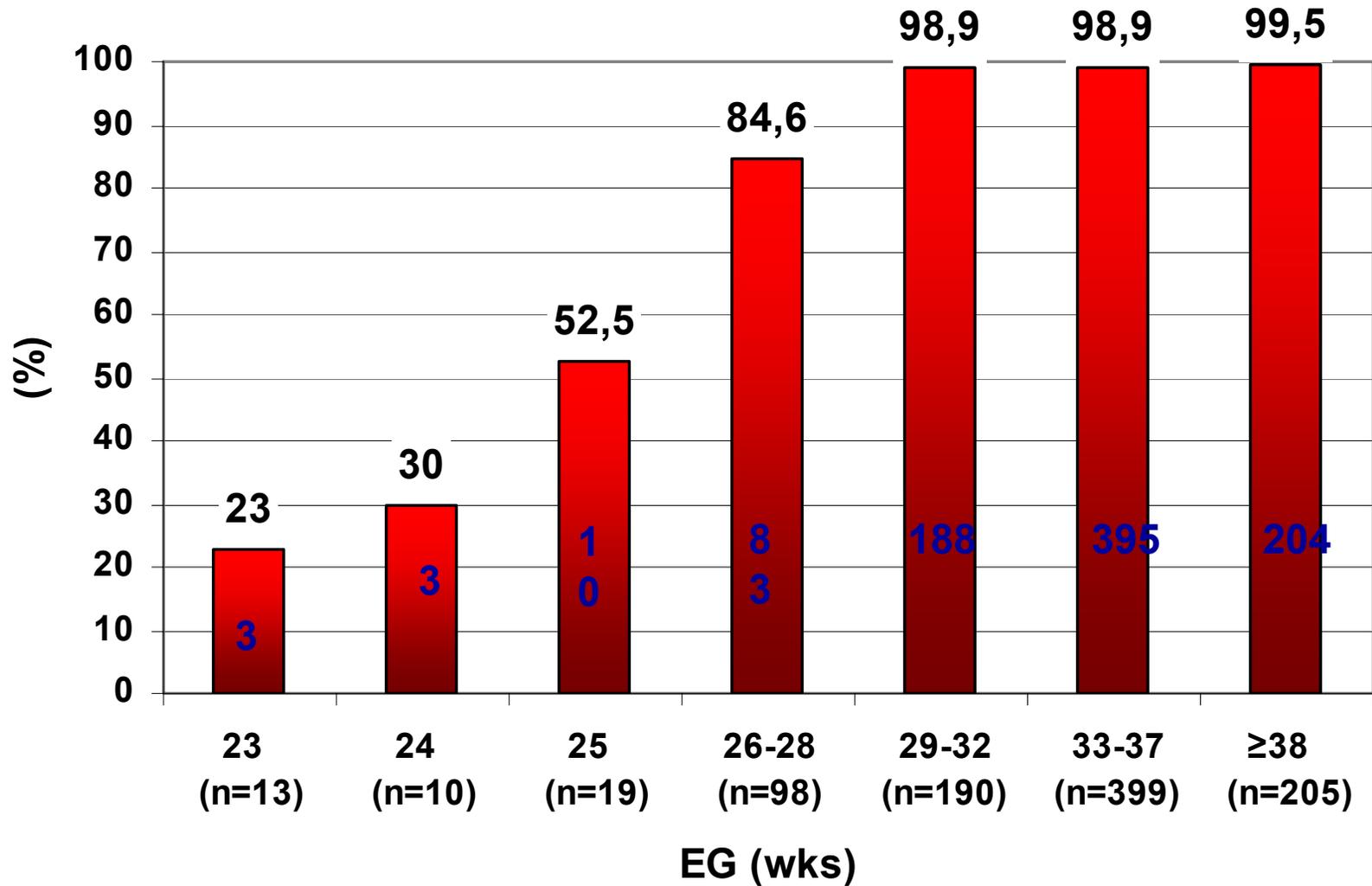
**47** bambini deceduti

**886** inclusi nello studio

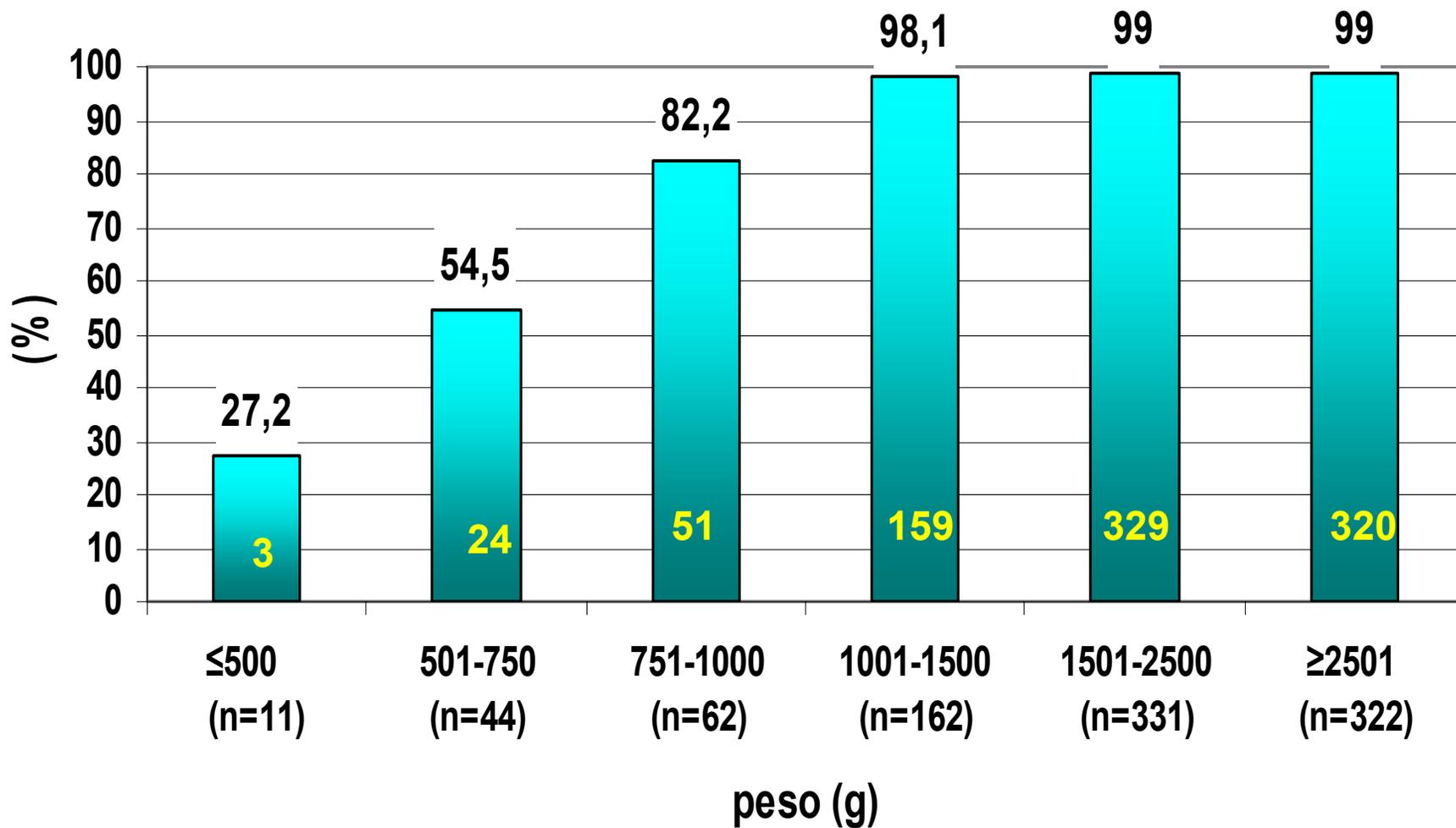
**il 91,6 %** hanno completato il follow up

I bambini persi al *follow up* provengono per il 70% da aree lontane, sono in massima parte di sesso maschile, di peso > 1500 g e non hanno necessariamente cure prolungate

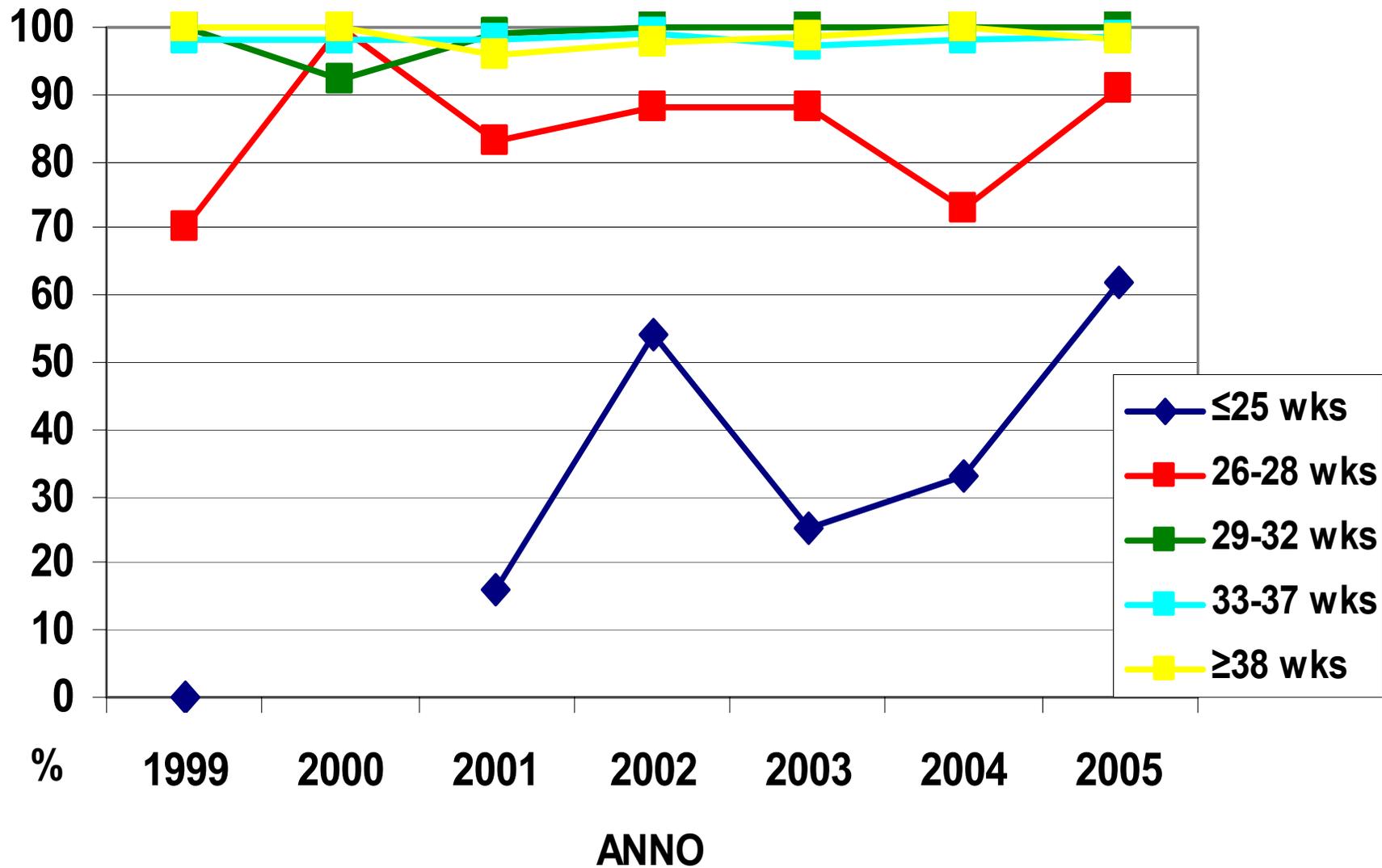
# SOPRAVVIVENZA



# SOPRAVVIVENZA



# SOPRAVVIVENZA



Più del 50% delle medicine usate nei bambini non sono testate per l'età pediatrica e il loro uso non è autorizzato.

È stato definito come **off-label** qualsiasi farmaco specifico utilizzato in pazienti più giovani di quanto non dicano le indicazioni della Food and Drugs Administration (FDA).

In una recente ricerca effettuata dal Children's Hospital di Philadelphia su 355409 pazienti esaminati il 78,7% aveva assunto almeno 1 dei 90 farmaci off-label più comunemente usati.

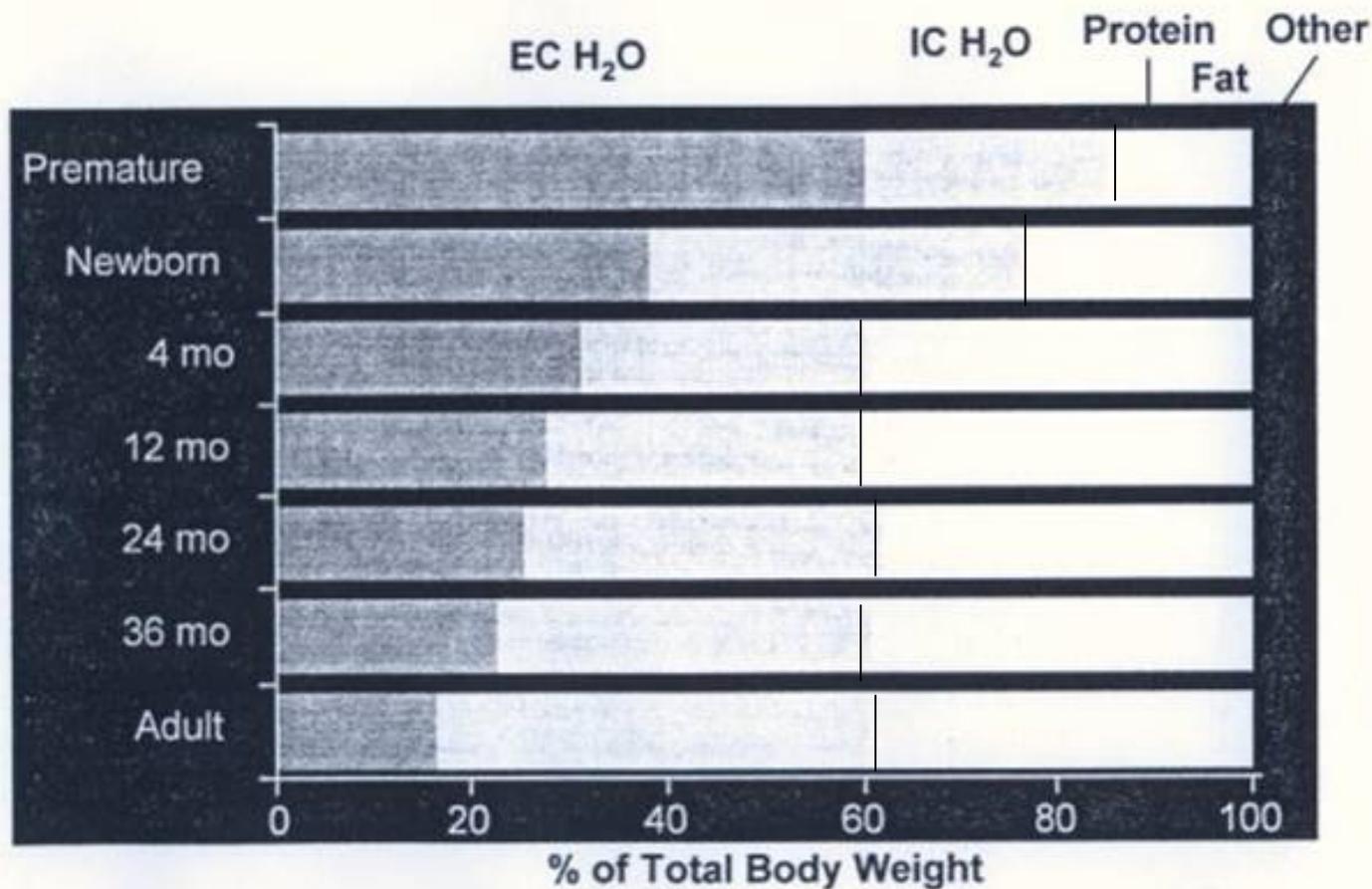
I farmaci più comunemente usati come  
off-label riguardano:

- il Sistema Nervoso Centrale e Periferico
- l'Apparato Gastrointestinale
- l'Apparato Cardiocircolatorio
- le malattie neoplastiche.

# NEONATO

- Differente contenuto corporeo in acqua, grassi e proteine, per cui il volume di distribuzione del farmaco può variare.
- Elevata superficie corporea in rapporto al peso
- Barriera ematica cerebrale non totalmente matura
- Assorbimento orale meno prevedibile
- Clearance renale ed epatica più immatura e che cambia rapidamente

# Ontogeny of Body Composition



Pharmaceuticals

# Maturità renale

- Ridotta filtrazione glomerulare (raggiunge i valori dell'adulto a 6-12 mesi d'età)
- Ridotta funzione tubulare (raggiunge i valori dell'adulto ad 1 anno d'età)

# Fattori che interferiscono sulla distribuzione del farmaco:

- Proprietà fisico-chimiche del farmaco
- Output cardiaco e flusso ematico regionale
- Grado del legame proteine tessuto
- Composizione corporea → Acqua extracellulare  
→ Tessuto adiposo

# Necessità specifiche in Pediatria

ADULTI	BAMBINI
Capacità di ingerire forme solide	Difficoltà ad inghiottire forme solide (pillole)
Lo stesso dosaggio va bene per tutti	Flessibilità nella dose
Un ragionevole buon sapore	Sapore decisamente buono
Accuratezza nel dosaggio: di solito non è un problema	Accuratezza nel dosaggio: spesso costituisce una sfida a causa del piccolo volume

# Le terapie pediatriche e neonatali rappresentano sfide uniche nella loro conduzione:

- POSOLOGIA PARTICOLARE
- MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE PARTICOLARE
- CONTINUO AGGIUSTAMENTO DELLA POSOLOGIA IN RELAZIONE AL RAPIDO ACCRESCIMENTO
- MANCANZA DI PRODOTTI FARMACEUTICI "AD HOC" CON FORMULAZIONI ADATTE ALL'INFANZIA



COMPLESSE MANIPOLAZIONI



RISCHI DI ERRORI TERAPEUTICI E DI SOMMINISTRAZIONE

# Altri fattori da considerare...

- Età, sviluppo fisico, capacità di coordinazione.
- Influenza della malattia
- Facilità di somministrazione per i genitori e per coloro che hanno cura del bambino a scuola
- Disabilità
- Differenze culturali

■ Possibile errore terapeutico di prescrizione da parte del medico

+

■ Errore nella manipolazione del farmaco

=

VARIABILITA'  
DELLA  
TERAPIA

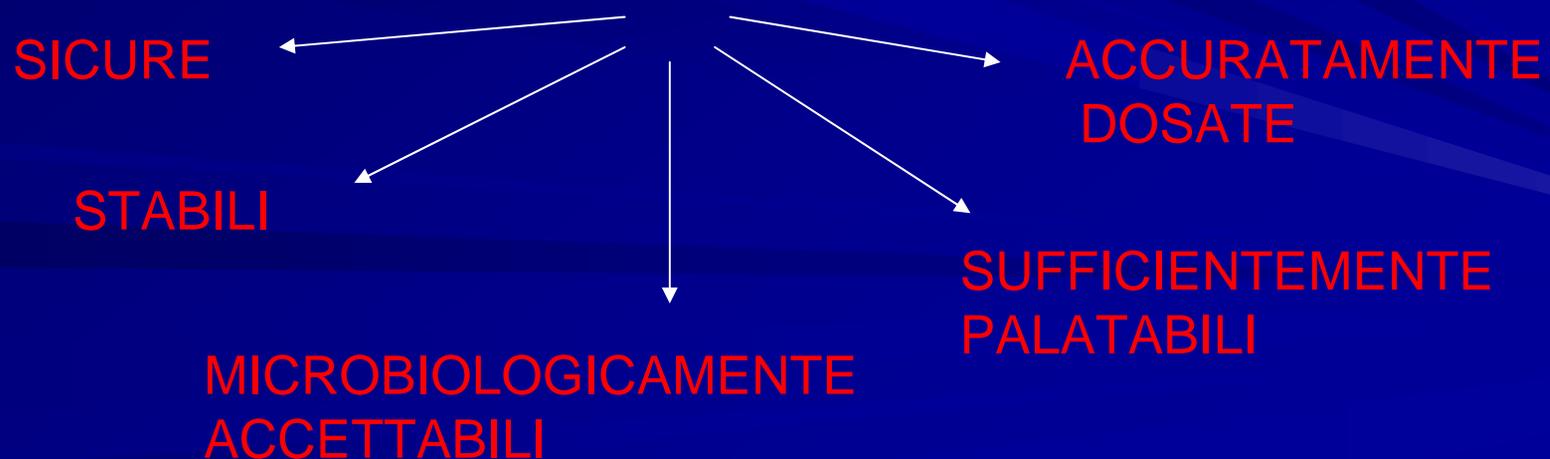
INEFFICACIA  
DELLA TERAPIA

DANNI DA  
IPERDOSAGGIO

**Il *genitore***  
**è in grado di**  
***manipolare il farmaco?***

■ *Come assicurare una terapia il più possibile sicura e dosaggi accurati nelle varie fasce dell'età pediatrica?*

Il ruolo che gioca il farmacista è di fondamentale importanza nell'arrivare alla soluzione di ogni problema di tecnica farmaceutica e nell'assicurare formulazioni il più possibile



# Forme liquide per la somministrazione orale

- Esempi: *sciropi e soluzioni*  
*sospensioni o emulsioni*  
*polvere secca per la sospensione*  
*(dopo la ricostituzione)*



- Facili da deglutire
- Convenienti per i pazienti di età <12anni
- Ampio range di dosaggio

# Forme liquide per la somministrazione orale

## – Problemi tecnici

1. Limitata solubilità delle sostanze farmaceutiche  
- (solventi e co-solventi, surfattanti)

Limitazioni nel tipo e nella concentrazione degli eccipienti

2. Stabilità fisico-chimica  
-sistema tampone, antiossidanti  
-sensibilità ai solfiti

Stabilità della forma di dosaggio

3. Stabilità microbica  
-conservanti  
-sensibilità ai “parabens”

Ottimizzazione del gusto

4. Mascheramento del sapore  
-aromi ed edulcoranti, anche artificiali

5. Accuratezza del dosaggio

Scelta degli strumenti per il dosaggio

# Forme liquide per la somministrazione orale

- Esempi di eccipienti critici: co-solventi

## ■ ETANOLO (1)

1. Intossicazione acuta per sovradosaggio accidentale
2. Tossicità cronica dovuta ad un uso di routine per malattie croniche

Intossicazione per un incompleto sviluppo dei meccanismi metabolici  
Elevata permeabilità della barriera emato-encefalica all'alcool



Scegliere i prodotti con l'etichetta "Alcohol-free"

# Forme liquide per la somministrazione orale

## – Esempi di eccipienti critici: co-solventi

### ■ ETANOLO (2)

-American Academy of Pediatrics (1984)

<5% etanolo in prodotti pediatrici

-Non prescrizione da parte della Drug Manufacturers Association & FDA:

Età	Etanolo nei prodotti OTC (%)
<6 anni	<0,5%
6-12 anni	<5%
>12 anni	<10%

**Se il contenuto di etanolo è >10% deve essere posta l'etichetta che indica il pericolo!**

# Forme liquide per la somministrazione orale

- Esempi di eccipienti critici: co-solventi

## ■ PROPYLENE GLYCOL (1)

- bambini età < 2 anni: via metabolica assente o ridotta (sistema enzimatico alcool- e aldeide-deidrogenasi)

- accumulo nell'organismo

- aritmia, crampi, danno epatico, morte

- effetto lassativo a causa dell'elevata pressione osmotica dei prodotti farmaceutici



È una questione di concentrazione!

# Forme liquide per la somministrazione orale

## – Esempi di eccipienti critici: conservanti

### ■ PARABENS

-non devono essere somministrati nei bambini con kernittero e iperbilirubinemia

-potrebbero causare una sensibilizzazione da contatto se somministrati per via orale in bambini con dermatite atopica o eczema non classificato

### ■ SODIO BENZOATO

-la somministrazione nel neonato deve essere limitata e la dose totale non deve superare i 10 mg/kg/die (a causa dell'immaturità della via metabolica)

-potrebbe causare sensibilizzazione, orticaria, e dermatite atopica (limitati dati clinici)

# Forme liquide per la somministrazione orale

## – Esempi di eccipienti critici: edulcoranti

### ■ POLYALCOHOLS (2)

- Fruttosio: intolleranza al fruttosio → danno epatico
- Lattosio: malassorbimento nella popolazione con intolleranza al lattosio → crampi addominali, diarrea osmotica, flatulenza
- Sorbitolo: effetto lassativo e disturbi gastrointestinali (dolore addominale e flatulenza)  
Attenzione: il sorbitolo è metabolizzato a fruttosio
- Xilitolo: ben tollerato ma basso potere addolcente.

# Forme liquide per la somministrazione orale

- Esempi di eccipienti critici: edulcoranti

## ■ SACCARINA SODICA

- negli USA non è richiesta l'etichettatura
- discussioni controverse per il rischio di sviluppo del carcinoma della vescica
- potere addolcente 500 volte quello del saccarosio
- non è genotossica
- reazioni da ipersensibilità, più frequentemente dermatologiche (prurito, orticaria, eczema)
- bambini con allergia ai sulfonamidi devono evitare la saccharina

# Forme liquide per la somministrazione orale

- Esempi di eccipienti critici: edulcoranti

## ■ ASPARTAME

- massima attenzione ai bambini con fenilchetonuria (autosomica recessiva)
- il contenuto di fenilalanina deve essere indicato nelle etichette
- Sintomi: mal di testa, nervosismo, rare le reazioni da ipersensibilità
- cross-reattività con i sulfonamidi
- 200 volte più addolcente del saccarosio

# Forme solide per la somministrazione orale

## ■ Esempio :

- compresse convenzionali e capsule*
- compresse a rapida disgregazione*
- mini compresse, sfere o granuli*

1. Stabilità fisico-chimica
2. Stabilità microbica
3. Tecniche disponibili per il mascheramento del gusto

- difficoltà a deglutire, anche nei bambini > 8 anni
- limitata flessibilità del dosaggio

# Forme solide per la somministrazione orale

Fattori che influenzano la difficoltà dei bambini a deglutire le forme solide:

- ETÀ del bambino
- FORMA E DIMENSIONI della compressa e della capsula
- CONDIZIONI del bambino

# Preparazioni estemporanee

- In mancanza di forme liquide per la somministrazione orale
- La compressa tritata o il contenuto della capsula possono essere disciolti in una bevanda dal gusto gradevole immediatamente prima dell'uso ( Da evitare: compresse rivestite o a rilascio modificato)
- Requisiti:
  - particelle sospese in maniera uniforme
  - dosaggio accurato
  - stabilità chimica dei composti farmaceutici
- Eccipienti necessari per la preparazione della soluzione:
  - agenti che stanno in sospensione (es. CMC)
  - antiossidanti per aumentare la stabilità di DS
  - aromi ed edulcoranti per aumentarne il buon sapore
  - conservanti per minimizzare la crescita microbica durante il confezionamento

**PATOLOGIE  
DELL'APPARATO  
GASTRO-INTESTINALE**

# Mucoviscidiosi o fibrosi cistica

È una delle malattie ereditarie a esito letale più frequenti nella popolazione caucasica (1 bambino su 2500-3000 nati) dovuta ad alterazione delle ghiandole mucipare.



# Terapia della mucoviscidosi

- È essenziale un programma terapeutico globale e intensivo, gestito da personale medico con esperienza specifica che operi con altri medici, infermieri, nutrizionisti, fisioterapisti, consulenti e assistenti sociali.
- **SCOPO DELLA TERAPIA:** mantenere un adeguato stato nutrizionale, prevenire o trattare in modo aggressivo le complicanze gastrointestinali e polmonari.

# Terapia della mucoviscidosi

Le preparazioni enzimatiche più efficaci contengono LIPASI PANCREATICA in microsfere sensibili al pH.

- Nei lattanti si inizia con 2000-4000 U/120ml di latte artificiale o per poppata al seno.
- Nel bambino <4 anni: 1000 U/Kg/pasto  
>4 anni: 5000 U/Kg/pasto

Non superare nel bambino 10000 U al giorno/Kg di peso per evitare la *colopatia fibrosante*.

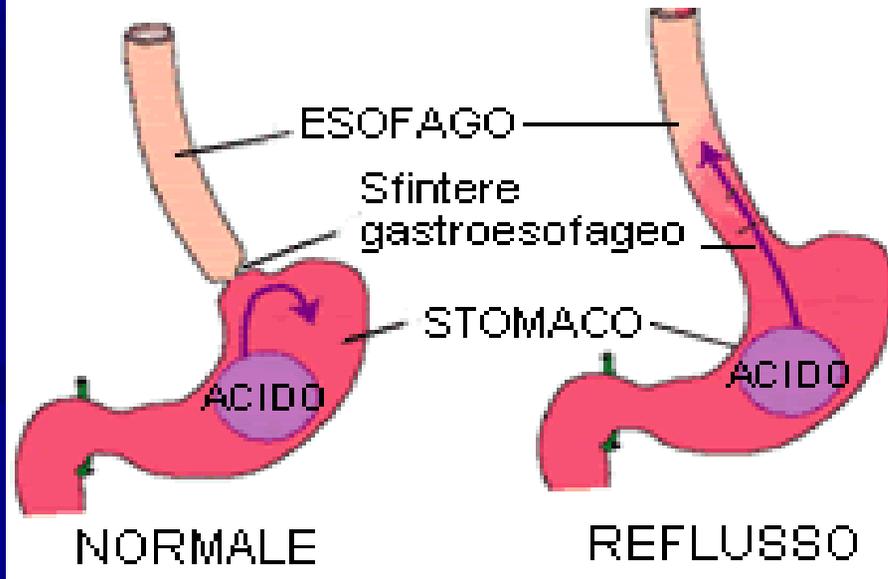
**PANCREX** 13000 Unità per capsula

# Reflusso Gastroesofageo

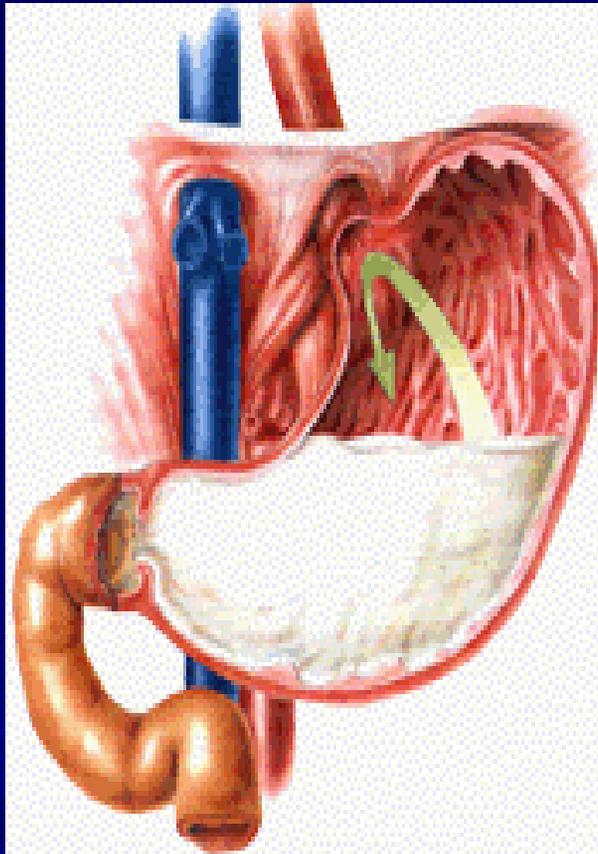
Estremamente frequente nel bambino di 1-4 mesi.  
In 1 su 300-1000 bambini il reflusso è patologico



# Reflusso Gastroesofageo

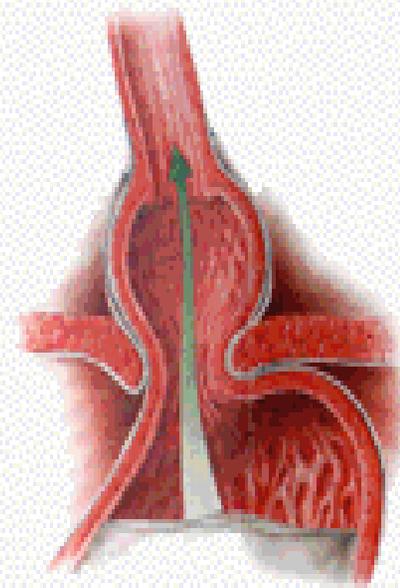


# Reflusso Gastroesofageo



*Stomaco e giunzione esofagogastrica:  
situazione anatomica normale*

*Ernia jatale da scioglimento  
cui consegue reflusso gastroesofageo*



# Reflusso Gastroesofageo

## Complicanze

- ESOFAGITE
- RESTRIGIMENTO DEL LUME
- ESOFAGO CORTO

# Reflusso Gastroesofageo

## Terapia

### ■ Antagonisti dei recettori H2

**RANITIDINA** 0-6 mesi 1mg/Kg X 3

6 mesi-12 anni 2-4mg/Kg X 2

Formulazione: compresse 150-300 mg

soluzione orale 75 mg in 5ml

# Reflusso Gastroesofageo

## Terapia

### ■ Inibitori di pompa

#### *OMEPRAZOLO:*

da 250 mcg a 1,5 mg/Kg X 2

da 500 mcg a 3 mg/Kg/die

Formulazione: capsule da 10-20-40 mg

#### *LANSOPRAZOLO:*

0,43 mg/Kg/die

**PATOLOGIE  
DELL'APPARATO  
CARDIOVASCOLARE**

# Ipertensione in pediatria

Incidenza 4-6%

- **IPERTENSIONE ESSENZIALE**

(15-30% dei casi)

- **IPERTENSIONE SECONDARIA (50-85%)**

nefrovascolare, coartazione aortica, .....

NEL NEONATO Incidenza 2%

Ex-pretermine 10-20%

Broncodisplasia fino al 40%

# Ipertensione in pediatria

## Terapia

- **Bloccanti del Sistema Renina-Angiotensina**  
(ACE-inibitori e Sartanici)
- **Calcio-antagonisti**
- **Diuretici**

# Ipertensione in pediatria

## Terapia

### ■ ACE-inibitori

Formulazioni: Captopril cpr 25-50 mg

Enalapril cpr 2,5-5-10-20 mg

Dosaggi:

***Captopril*** → Dose di prova: nascita-1 mese 10-50mcg/kg  
1 mese-12anni 100mcg/kg

Dose massima: <1 mese 2mg/kg/die  
1 mese-12anni 6mg/kg/die

***Enalapril*** → Dalla nascita a 12 anni  
Dose iniziale: 100 mcg/kg  
Dose mantenimento: 300-500 mcg/kg

# Coartazione aortica

La coartazione aortica è un restringimento localizzato a livello dell'aorta discendente.

- Incidenza: 2,4 su 10000 nati vivi
- Prevalente nel sesso maschile
- 6% delle cardiopatie congenite

# Coartazione aortica

*Spettro delle manifestazioni cliniche estremamente ampio*

- **Emergenza neonatale** per stenosi serrata preduttale e interruzione dell'arco
- Neonato o lattante con segni clinici di **scompenso cardiaco**
- Coartazione asintomatica diagnosticata ad un controllo di routine per il riscontro di **ipertensione arteriosa o soffio**
- Completamente **asintomatica** fino all'età adulta

# Coartazione aortica

## Terapia

- Terapia d'elezione: CHIRURGICA
- **Prostaglandina E** prima dell'intervento per stabilizzare il paziente
- Terapia con **Beta-bloccanti**, **ACE-inibitori** o **Sartanici** dopo l'intervento

# Coartazione aortica

## Terapia

### ■ Beta-bloccanti:

#### *Formulazioni*

*Propranololo (Inderal):* compresse da 40 mg

*Atenololo (Tenormin):* compresse da 50-100 mg

*Nadololo (Corgard):* compresse da 80 mg

*Labetalolo (Trandate):* compresse da 100, 200 e 300 mg

#### *Dosaggi*

*Propranololo:* 1-8 mg/kg/die in 3-4 somministrazioni

*Atenololo:* 0,5-2 mg/kg/die in 2 somministrazioni

*Nadololo:* 0,5-2,5 mg/kg/die

*Labetalolo:* 1-12 mg/kg/die in 2 somministrazioni

# Aritmia Neonatale

*L'aritmia è un'alterazione transitoria o persistente della frequenza e del ritmo cardiaco.*

In età pediatrica il rilievo di aritmie è frequente, in particolare in età neonatale e nei primi mesi di vita e ,con minor incidenza, intorno alla pubertà.

# Aritmia Neonatale

Nel periodo neonatale l'instabilità elettrica può essere favorita da:

- Immaturità del tessuto miocardico
- Immaturità del sistema di conduzione
- Immaturità del SN Autonomo
- Anomalie strutturali
- Anomalie metaboliche

# Aritmia Neonatale

Incidenza globale nei primi 10 giorni di vita è 1-5% (diagnosticate con ECG breve)

- Tachicardia sopraventricolare: 1/25000 nati
- Il Flutter atriale rappresenta il 9-14% di tutte le tachicardie neonatali
- Fibrillazione è di raro riscontro
- Blocco AV di III grado: 1/15000-1/22000 nati

# Aritmia Neonatale

Farmaci antiaritmici più utilizzati:

**SOTALOLO** 2-8 mg/kg/die in 2 somministrazioni

**PROPANOLOLO** 1-8 mg/kg/die in 3 somministrazioni

**PROPAFENONE** 10-15 mg/kg/die in 3 somministrazioni

**FLECAINIDE** 1-7 mg/kg/die in 2 somministrazioni

**AMIODARONE** 5-10 mg/kg/die in 1 somministrazione

**VERAPAMIL** 4-10 mg/kg/die in 2-3 somministrazioni

# **PATOLOGIE DEL SNC**

# Patologie del SNC

## DEPRESSIONE-DISTURBI OSSESSIVI (1)

-Esistono discussioni in merito all'utilizzo degli antidepressivi in età pediatrica.

-In Italia 1 bambino su 1000 nati è trattato con psicofarmaci



Tra gli eventi avversi assume un ruolo importante

***il suicidio***

( 4% dei trattati vs 2% del placebo)

# Patologie del SNC

## DEPRESSIONE-DISTURBI OSSESSIVI (2)

### Fluoxetina

#### *Dosaggio:*

Non sono chiari il dosaggio iniziale e di  
mantenimento ↓

#### **Pediatric Dosage Handbook:**

- metà della dose iniziale per adulti
- dose di mantenimento aggiustata fino a raggiungere l'efficacia terapeutica

# Patologie del SNC

## EPILESSIA

### ■ Topiramato

Formulazioni: cpr da 25, 50, 100 e 200 mg

Dosaggio:

da 1 mese a 2 anni

→ Dose iniziale: 500 mcg/kg

↘ Dose di mantenimento:  
1,5-2,5 mg/kg

**PATOLOGIE CHE  
NECESSITANO DI  
FARMACI CITOSTATICI**

# Patologie che necessitano di farmaci citostatici

## ■ Ciclofosfamide (1)

Formulazione:

- compresse rivestite da 50mg
- flaconcini contenenti polvere da ricostituire per soluzione iniettabile

# Patologie che necessitano di farmaci citostatici

## ■ Ciclofosfamide (2)

### Posologia:

1. Patologia neoplastica → Protocollo di trattamento corrente
2. Sindrome nefrosica → 2-3 mg/kg 1 volta/die per os per 12 settimane
3. Vasculiti gravi e LES → 500 mg-1 g/mq 1 volta/die per ev

**Il *genitore***  
**è in grado di**  
***manipolare il farmaco?***

Quando si è chiamati a trattare bambini affetti da patologie più o meno severe per le quali non esistono prodotti specifici registrati, è di vitale importanza il *rapporto tra MEDICO e FAMACISTA* per raggiungere un risultato ottimale con una terapia farmacologica altamente personalizzata.

Naturalmente il problema è tanto maggiore quanto più bassa è l'età del piccolo paziente.

Per il successo delle terapie pediatriche che si svolgono al di fuori dell'ambiente ospedaliero è vitale una **stretta comunicazione**

- Tra farmacisti ospedalieri e farmacisti territoriali per uno scambio reciproco di informazioni scientifiche e ...
- Tra clinico specialista, pediatra di base, farmacista e ufficio farmaceutico delle aziende sanitarie allo scopo di fornire un'offerta di salute e un servizio di qualità ai pazienti, realizzando così il **PHARMACEUTICAL CARE**.