

# Farmaci e utilizzo “wrong-label” in pediatria

## L'esempio del paracetamolo, del salbutamolo e dell'amoxicillina

INES L'ERARIO, ANNA DI BENEDETTO, JENNY BUA, STEFANIA NORBEDO, EGIDIO BARBI, FEDERICO MARCHETTI

Clinica Pediatrica, IRCCS “Burlo Garofolo”, Trieste

*La mancata o insufficiente sperimentazione dei farmaci nei bambini costringe i pediatri all'uso di farmaci privi di autorizzazione per l'età (farmaci off-label). Lo stesso motivo spinge le ditte produttrici a dare indicazioni iper-prudenziali sul bugiardo. Rivediamo insieme bugiardi e dosi corrette.*

L'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco è la licenza che viene concessa da parte dell'organo regolatore europeo o nazionale a una ditta farmaceutica a commercializzare un determinato medicinale. In Europa questo compito viene svolto dalla European Medicines Evaluation Agency (EMA), in Italia dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). La ditta farmaceutica deve fornire all'Agenzia regolatoria tutti i dati ottenuti dalle sperimentazioni cliniche condotte, in base ai cui risultati viene delineato il profilo di efficacia e di sicurezza del farmaco e vengono definite tutte le caratteristiche e limitazioni del suo impiego. Quindi, viene autorizzata l'immissione sul mercato del farmaco, e ne viene monitorata la diffusione, valutando poi nel tempo le sue caratteristiche specialmente sotto il profilo della sicurezza (fase post-marketing). Attualmente, a causa della mancanza di dati sulla farmacocinetica e farmacodinamica nei bambini, la maggior parte dei farmaci presenti sul mercato è priva dell'autorizzazione per l'uso in pediatria<sup>1</sup>. Infatti un radicato atteggiamento prudentiale si è nel tempo tradotto in una tendenza a non eseguire studi clinici in età infantile, per non esporre i bambini

---

**WRONG-LABEL DRUG USE IN PAEDIATRICS:  
THE EXAMPLES OF ACETAMINOPHEN, SALBUTAMOL AND AMOXICILLIN**  
(*Medico e Bambino* 2007;26:580-585)

**Key words**

Off-label, Wrong-label, Acetaminophen, Salbutamol, Amoxicillin

**Summary**

Two thirds of the drugs prescribed for children are off-label. However, off-label is not synonymous with incorrect, since it often represents the most rational, evidence-based therapy. One aspect of the off-label problem in paediatrics depends on the lack of updating the drugs specific Summary Product Characteristics (SPC). This is a frequent problem in Italy. The Authors give the example of three of the most commonly prescribed drugs in paediatrics (acetaminophen, salbutamol and amoxicillin), the SPC which recommends wrong dosages compared to those based on the to-date evidence and recommended by clinical guidelines (“wrong-label”). Reviewing and updating of SPC should be one of the priorities to tackle the off-label problem in the Italian reality.

a molecole, la cui efficacia e sicurezza ancora non sono ben conosciute<sup>2</sup>. Gli studi clinici controllati e randomizzati (RCT) condotti in particolare sui bambini sono pochi anche per questioni di tipo meramente economico. Le ditte farmaceutiche sono poco interessate a realizzare tali studi perché, a eccezione di alcune categorie terapeutiche (antibiotici, farmaci antifebbrili, antiastmatici, vaccini), l'uso pediatrico rappresenta un segmento minoritario del mercato totale del farmaco. Ne consegue che in età pediatrica molti farmaci vengo-

no utilizzati fuori indicazioni registrate (uso unlicensed e off-label)<sup>2,4</sup>. Gestire un farmaco in maniera off-label significa utilizzarlo in condizioni che differiscono da quelle per cui è stato autorizzato in termini di: indicazione terapeutica, posologia (dose o frequenza di somministrazione), età, via di somministrazione, formulazione. La principale motivazione in ambito ambulatoriale dell'uso off-label riguarda un utilizzo a un dosaggio diverso da quello autorizzato<sup>3,5</sup>. In particolare un utilizzo off-label in merito al dosaggio nella pratica

ambulatoriale riguarda farmaci di largo impiego in pediatria quali gli antipiretici/analgesici (in particolare il paracetamolo), gli antiasmatici (i cortisonici inalatori e il salbutamolo) e gli antibiotici<sup>3,5</sup>. È possibile che in questi casi l'uso off-label non sia sinonimo di pratica clinica "irrazionale"<sup>6</sup>, ma al contrario sia indicativo di un mancato aggiornamento della scheda tecnica o del foglietto illustrativo, che dovrebbero fornire istruzioni aggiornate, essenziali e di pratico utilizzo sia per il medico che per il paziente e la famiglia<sup>7</sup>.

L'obiettivo del presente lavoro è stato quello di valutare per tre principi attivi "esemplificativi", in quanto largamente utilizzati nella pratica ambulatoriale e ospedaliera (*paracetamolo, salbutamolo, amoxicillina*), se i dosaggi indicati nei foglietti illustrativi siano rispondenti a quelli riportati nei prontuari pediatrici, italiano<sup>8</sup> e inglese<sup>9</sup>, e alle evidenze che si ricavano dalle linee guida. Abbiamo indicato come "WRONG-LABEL" l'utilizzo "erroneo" di questi farmaci se somministrati, seguendo le indicazioni della scheda tecnica, a un dosaggio diverso da quello formalmente raccomandato.

## PARACETAMOLO

Il paracetamolo è un analgesico-antipiretico ampiamente utilizzato per la terapia del dolore da lieve a moderato e negli stati febbrili<sup>10</sup>.

In commercio sono attualmente disponibili numerosi prodotti in varie formulazioni e concentrazioni. L'utilizzo wrong-label del paracetamolo è diffuso e noto ai pediatri; frequenti sono infatti i casi in cui la madre telefona al pediatra perché il figlio ha la febbre che non è scesa con l'uso del paracetamolo. Il pediatra, dopo aver chiesto quanto paracetamolo è stato somministrato e quanto pesa il bambino, constata che spesso la dose utilizzata, seguendo le indicazioni riportate nel foglietto illustrativo, risulta essere più bassa di quella efficace e comunemente consigliata (10-15 mg/kg/dose)<sup>10</sup>.

La *Tabella I* mostra come il foglietto illustrativo di una delle formulazioni orali di paracetamolo in commercio in

### COMPARAZIONE PER IL PARACETAMOLO TRA LE INDICAZIONI RIPORTATE NEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO E I PRONTUARI PEDIATRICI ITALIANO E INGLESE

Paracetamolo	Orale*	Rettale*
<b>Il foglietto illustrativo</b>	Fornisce dosaggi diversi per fasce di età ampie, con rischio di sottodosaggio. Nella formulazione sciroppo*: < 1 aa: 2,5 ml (60 mg) ogni 4-6 h 1-4 aa: 2,5-5 ml (60-120 mg) ogni 4-6 h < 4 aa: 5-10 ml (120-240 mg) ogni 4-6 h Non viene riportata una dose massima	Fornisce dosaggi diversi per fasce di età ampie, con intervalli di somministrazione più lunghi. Nella formulazione supposte*: < 1 aa: 125 mg ogni 8-12 h 1-6 aa: 125-250 mg ogni 8-12 h > 6 aa: 500 mg ogni 8-12 h > 12 aa: 1000 mg ogni 8-12 h
<b>Il prontuario italiano<sup>8</sup></b>	Riporta invece dosaggio <i>pro chilo</i> < 12 aa: 10-15 mg/kg ogni 4-6 ore > 12 aa: 500 mg-1 g ogni 4-6 ore Riporta anche la dose massima/die: < 3 m: 60 mg/kg > 3 m: 80 mg/kg Adulti (> 12 aa): 4 g	Riporta invece dosaggio <i>pro chilo</i> < 12 aa: 20 mg/kg ogni 4-6 h > 12 aa: 500 mg-1 g ogni 4-6 h Riporta anche la dose massima/die: 90 mg/kg oppure 4 g
<b>Il prontuario inglese<sup>9</sup></b>	Riporta dosaggi sia <i>pro chilo</i> che per fasce di età più ristrette. 1-3 m: 30-60 mg ogni 8 h 3-12 m: 60-120 mg ogni 6-8 h 1-5 aa: 120-250 mg ogni 4-6 h 6-12 aa: 250-500 mg ogni 4-6 h > 12 aa: 500 mg ogni 4-6 h Oppure per sintomi severi (dolore) sottolineano la possibilità di dosaggi più elevati: 1-3 m: 20 mg/kg seguiti da 15-20 mg/kg ogni 6-8 h 3 m-12 aa: 20 mg/kg ogni 6 h	Riporta dosaggi sia <i>pro chilo</i> che per fasce di età più ristrette. 1-3 m: 30-60 mg ogni 8 h 3-12 m: 60-120 mg ogni 4-6 h 1-5 aa: 125-250 mg ogni 4-6 h 6-12 aa: 250-500 mg ogni 4-6 h > 12 aa: 500 mg ogni 4-6 h Oppure per sintomi severi (dolore) sottolineano la possibilità di dosaggi più elevati: 1-3 m: 30 mg/kg seguiti da 20 mg/kg ogni 8 h 3 m-12 aa: 40 mg/kg seguiti da 20 mg/kg ogni 4-6 h

\*L'esempio della *Tachipirina* (Angelini)

Tabella I

Italia (*Tachipirina*, Angelini) fornisca dosaggi per classi di età molto ampie, traducendosi quindi in un maggior rischio di sottodosaggio. Nel foglietto illustrativo si consiglia, infatti, in bambini al di sotto di un anno, una dose di 2,5 ml nella formulazione in sciroppo di paracetamolo, corrispondente a 60 mg di prodotto ogni 4-6 ore: tale quantità è sicuramente adeguata per un bambino di peso compreso fra 4 e 6 kg, ma non lo è di certo per un bambino di 10 kg.

La tendenza a utilizzare bassi dosaggi di paracetamolo è in parte connessa al timore del suo ben noto effetto epatotossico dose-dipendente. Tuttavia, indagini condotte in diversi Paesi hanno evidenziato come tale effetto sia legato con maggiore frequenza a

esposizione accidentale<sup>11</sup>. Una analisi condotta presso il Centro Antiveneni di Milano lo conferma, mostrando che gran parte delle intossicazioni da paracetamolo esaminate sono di tipo accidentale e coinvolgono bambini di età inferiore ai 6 anni<sup>12</sup>. Inoltre, tra i casi di età inferiore ai 6 anni, circa il 46% delle esposizioni è dovuto a errore terapeutico per sovradosaggio, verificatosi principalmente in seguito a somministrazione di formulazioni in supposte.

Tuttavia, in assenza di patologie epatiche, la finestra terapeutica del farmaco è discretamente ampia: è considerata tossica una dose superiore a 90 mg/kg nei bambini di età inferiore ai 12 anni (60 mg/kg/die al di sotto dei 3 mesi di vita)<sup>13</sup>. Sono fattori di rischio per l'epatonecrosi il digiuno protratto,

## Farmacoriflessioni

### Box 1 - POSSIBILE UTILIZZO "WRONG-LABEL" DELL'ASSOCIAZIONE PARACETAMOLO+CODEINA RISPETTO ALLE FORMULAZIONI DISPONIBILI IN COMMERCIO IN ITALIA PER UN UTILIZZO IN ETÀ PEDIATRICA

Il **Tachidol** (2,5 mg di paracetamolo e 0,15 mg di codeina in 1 ml di prodotto) per i bambini più piccoli è disponibile in formulazione sciroppo e ne viene consigliato l'utilizzo oltre l'anno di età. Venendo raccomandato alla dose di 1 ml ogni 4 kg di peso, ne risulta una dose pro kg di 0,6 mg per il paracetamolo e di 0,04 mg per la codeina: le quantità consigliate dunque sarebbero notevolmente inferiori rispetto a quelle terapeuticamente efficaci.

Il **Lonarid** è indicato dopo il primo mese di vita. È disponibile in tre formulazioni diverse per composizione. Ogni supposta per lattanti (1-12 mesi) contiene 60 mg di paracetamolo + 2,5 mg di codeina; poiché viene consigliata 1 supposta per dose, entrambi i principi attivi risultano sottodosati in bambini oltre i 5-6 kg di peso. Ogni supposta per bambini (1-10 anni) contiene 200 mg di paracetamolo + 5 mg di codeina. Sempre alla dose di 1 supposta il paracetamolo risulta sottodosato in bambini oltre i 20 kg, ma per la codeina il principio attivo è sottodosato già oltre i 10 kg! Infine, oltre i 10 anni, sono indicate le supposte per adulti (400 mg di paracetamolo + 20 mg di codeina): in bambini dai 20 ai 40 kg viene consigliata la dose di 1 supposta; oltre questo peso occorrerebbero una supposta e mezza o 2 supposte per dose. Anche il Lonarid dunque sarebbe un farmaco utilizzato in maniera wrong-label.

Il **Co-Efferalgan** è meno impiegato in età pediatrica perché, pur avendo una buona composizione (500 mg di paracetamolo + 30 mg di codeina), è disponibile solo in compresse o compresse effervescenti (formulazione poco adatte ai bambini più piccoli).

concomitanti malattie epatiche, concomitante somministrazione di farmaci induttori del citocromo p 450 (ad esempio rifampicina). Bisogna inoltre considerare che l'epatotossicità dipende anche dalla dose accumulata, quindi è meglio dare dosi efficaci, rispettando un intervallo di almeno 6 ore, piuttosto che utilizzare basse dosi ma più ravvicinate perché inefficaci, rischiando una tossicità da accumulo<sup>14</sup>.

Alcune considerazioni devono essere fatte anche per l'associazione tra il paracetamolo e la codeina che è utilizzata nel trattamento del dolore da moderato a severo. Le dosi dimostrate come efficaci in età pediatrica sono di 10-20 mg/kg/dose per il paracetamolo e 0,5-1 mg/kg/dose per la codeina<sup>10</sup>. Le tre specialità medicinali disponibili in commercio (*Tachidol*, *Lonarid*, *Co-Efferalgan*) differiscono in termini di formulazione, posologia e composizione (differenti percentuali dei due principi attivi) oltre che per limiti di età. In particolare la dose riportata nel foglietto illustrativo dell'associazione paracetamolo-codeina per via rettale risulta significativamente sottodosata (*Box 1*). Ne deriva un potenziale rischio di dosaggio inappropriato in base al peso del bambino, spesso inferiore a quello raccomandato.

## SALBUTAMOLO

Il salbutamolo somministrato per via inalatoria offre un altro esempio di utilizzo wrong-label. Questo  $\beta_2$ -agonista, a breve durata d'azione, è sicura-

mente il farmaco più noto e utilizzato, specie in età pediatrica, nell'accesso acuto d'asma. Il foglietto illustrativo (*Tabella II*), relativamente a una delle forme farmaceutiche in spray per aerosol pre-dosato presenti in Italia (*Ventolin*, *Glaxo Wellcome*), riporta per i bambini una "posologia consigliata di 1-2 spruzzi, fino a 4 volte al giorno". Viene inoltre consigliato di mantenersi al di sotto di 2 puff a ogni somministrazione, e di non ripetere il trattamento prima di 4 ore.

Tuttavia, secondo le linee guida internazionali<sup>15</sup>, nell'accesso acuto di asma la somministrazione da 2 a 4 puff (fino a 8 negli adulti) di salbutamolo, da inalare uno alla volta, eventualmente ripetibili ogni 20 minuti nella prima ora, è quella in genere adeguata a ottenere una pronta regressione della broncocostrizione.

Nel bambino è raccomandato l'utilizzo di non meno di 4 puff, in quanto è stato dimostrato che la quota di farmaco che raggiunge le vie aeree è proporzionalmente più bassa in rapporto all'età del bambino (5% tra i 2 e i 5 anni, 3% da 1 a 2 anni contro il 10% nell'età adulta)<sup>16</sup>. Inoltre un trattamento preco-

### COMPARAZIONE PER IL SALBUTAMOLO TRA LE INDICAZIONI RIPORTATE NEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO E I PRONTUARI PEDIATRICI ITALIANO E INGLESE

Salbutamolo	Spray per aerosol dosato*	Soluzione da nebulizzare**
<b>Il foglietto illustrativo</b>	Fornisce per i bambini la seguente raccomandazione: 1-2 puffs fino a 4 volte/die "... Effettuare al massimo 2 somministrazioni spray per volta e non ripetere il trattamento prima di 4 ore"	Fornisce per i bambini la seguente raccomandazione: "Dosi proporzionalmente ridotte, anche in funzione della sintomatologia" considerando che la dose consigliata per gli adulti è di: 5 gocce (1.25 mg) fino a 3 volte/die
<b>Il prontuario italiano<sup>9</sup></b>	Riporta i seguenti dosaggi: 6 m-5 aa: fino a 400 mcg (4 puffs) fino a 6 volte/die 5 aa-18 aa: fino a 1.2 mg (12 puffs) fino a 6 volte/die	Riporta i seguenti dosaggi: 1 m-18 aa: 2.5-5 mg fino a 8 volte/die o 12 volte/die in ospedale sotto monitoraggio. In ospedale anche dosi ogni 30 minuti
<b>Il prontuario inglese<sup>7</sup></b>	Riporta i seguenti dosaggi: nell'asma moderato: con il distanziatore 1 puff ogni 15-30 secondi fino a un massimo di 10 puffs, ripetere la dose dopo 20-30 minuti se necessario	Non riporta dosaggi per soluzione da nebulizzare

\* L'esempio del *Ventolin* sospensione (*Glaxo Wellcome*)

\*\* L'esempio del *Broncovaleas* (*Valeas*)

Tabella II

cemente efficace garantirebbe una maggiore reversibilità dei meccanismi che rendono successivamente meno sensibili le vie aeree alla terapia, con conseguente risparmio del farmaco e diminuzione del tasso di ospedalizzazione soprattutto per gli attacchi più gravi<sup>17</sup>. È singolare inoltre come il problema del sottodosaggio riguardi in particolare la formulazione in spray predosato, mentre risulti meno frequente per le formulazioni aerosoliche. Infatti, come già precisato, la broncodilatazione che si ottiene con il salbutamolo è proporzionale alla quantità di farmaco che arriva alle vie bronchiali, sia che questa venga erogata dalla bomboletta spray sia che venga posta nell'ampolla del nebulizzatore<sup>18</sup>: ne deriva che le dosi da utilizzare con i due sistemi dovrebbero essere sostanzialmente uguali. Ciò è confermato anche da dati di letteratura: i RCT che hanno comparato l'efficacia dei due sistemi arrivano alla conclusione che entrambi sono efficaci nel trattamento delle crisi acute di asma<sup>19</sup>, anche se la somministrazione per via aerosolica andrebbe sempre preferita nei casi di attacchi asmatici gravi e nei bambini piccoli e non collaboranti.

Anche in questi casi, il foglietto illustrativo (*Broncovaleas*, *Valeas*) risulta essere poco informativo, in quanto consiglia negli adulti una dose di 5 gocce (1.25 mg) fino a 3 volte/die (quindi sottodosata) e raccomanda nei bambini "dosi proporzionalmente ridotte, anche in funzione della sintomatologia", indicazione che, per l'età pediatrica, risulta piuttosto generica (*Tabella II*).

## AMOXICILLINA

Il possibile utilizzo dell'amoxicillina a un dosaggio doppio rispetto a quello riportato nel foglietto illustrativo ("40-50 mg/kg/die suddivisi in 3 somministrazioni") è molto discusso e le evidenze a riguardo risultano essere conflittuali.

L'amoxicillina è l'antibiotico di prima scelta per la maggioranza delle infezioni delle alte vie respiratorie: faringotonsillite da streptococco beta-emolitico di gruppo A (SBEA), otite media

acuta (OMA), sinusite e polmonite. L'indicazione riportata nei due prontuari<sup>7,8</sup> è quella di utilizzare una dose di 40-50 mg/kg/die, con la possibilità di impiego di una dose più alta nei casi di infezione severa (*Tabella III*).

Nel trattamento della faringotonsillite da SBEA la dose raccomandata di amoxicillina è conforme a quella riportata nel foglietto illustrativo e 1 o 2 somministrazioni al giorno risulterebbero essere equivalenti (nella cura clinica e in quella batteriologica) rispetto alle 3 convenzionali<sup>20</sup>. Nel trattamento dell'OMA<sup>21</sup> e della sinusite<sup>22</sup>, le linee guida dell'*American Academy of Pediatrics* consigliano un dosaggio maggiore rispetto a quello indicato nel foglietto illustrativo, pari a 75-90 mg/die in 3 somministrazioni.

Questa raccomandazione fa riferimento al trattamento dell'infezione da *Streptococcus pneumoniae* (l'agente patogeno più frequentemente responsabile in queste due condizioni) e riguarda il problema di alcuni ceppi di pneumococco resistenti agli antibiotici beta-lattamici (con diversa distribuzione geografica, tra nazione e nazione e anche nelle singole regioni italiane).

È stato stimato che in Italia la resistenza "completa" all'amoxicillina sia inferiore al 5% e quella "intermedia" intorno al 10%.

Il consiglio formulato nelle linee guida per la terapia della sinusite e dell'OMA è quello di utilizzare una dose elevata in presenza di una infezione severa (definizione difficilmente protocollabile), nei bambini piccoli di età inferiore a 2 anni, che frequentano la comunità e/o che hanno ricevuto un trattamento antibiotico nel mese precedente. Queste due ultime motivazioni fanno riferimento alla maggiore probabilità di trovarsi, in questi casi, in presenza di uno pneumococco con resistenza intermedia. Nella pratica clinica italiana, l'utilizzo di una dose alta di amoxicillina in tutti i casi di OMA e sinusite che richiedono un trattamento antibiotico è molto comune.

Tuttavia questa raccomandazione, per alcuni versi ragionevole, deve tenere conto dei seguenti punti critici:

1. non sono stati condotti studi comparativi che hanno dimostrato una

### COMPARAZIONE PER L'AMOXICILLINA TRA LE INDICAZIONI RIPORTATE NEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO E I PRONTUARI PEDIATRICI ITALIANO E INGLESE

#### Amoxicillina orale\*

**Il foglietto illustrativo** Fornisce per i bambini la seguente raccomandazione: 40-50 mg/kg/die in 3 dosi

**Prontuario italiano<sup>8</sup>** Fornisce per i bambini la seguente raccomandazione: 1 m-2 aa: 125 mg ogni 8 h oppure 8 mg/kg ogni 8 h  
2 aa-12 aa: 125-250 mg ogni 8 h oppure 8 mg/kg ogni 8 h  
> 12 aa: 500 mg ogni 8 h  
La dose può essere raddoppiata in caso di infezione grave

**Prontuario inglese<sup>9</sup>** Fornisce per i bambini la seguente raccomandazione: 1 m-1 aa: 62,5 mg ogni 8 h  
1 aa-5 aa: 125 mg ogni 8 h  
5-12 aa: 250 mg ogni 8 h  
> 12 aa: 500 mg ogni 8 h  
La dose può essere raddoppiata in caso di infezione grave

\*L'esempio dello Zimox (Pfizer)

Tabella III

efficacia maggiore delle alte dosi rispetto a quelle convenzionali sulla guarigione della sinusite e dell'OMA. Le percentuali di guarigione spontanea in queste due patologie sono molto alte, e una sperimentazione di confronto tra le due terapie sarebbe poco realizzabile considerando specialmente l'alta numerosità dei campioni in studio da arruolare. Pur tenendo conto di questo limite, un recente RCT che ha comparato nel trattamento dell'OMA alte dosi di amoxicillina rispetto a dosi convenzionali non evidenzia differenze nell'outcome principale che era quello della guarigione<sup>23</sup>;

2. negli Stati Uniti l'introduzione del vaccino eptavalente per lo pneumococco ha determinato una riduzione dei ceppi non suscettibili alla penicillina<sup>24</sup> e di questo aspetto bisognerà tenerne sicuramente conto, se l'obiettivo di un utilizzo delle alte dosi è rivolto alla diminuzione delle

resistenze nella comunità. Un recente lavoro<sup>25</sup>, condotto sempre negli USA, ha affrontato il problema delle alte dosi dell'amoxicillina nell'OMA e ha evidenziato che nella comunità indagata, sebbene la prevalenza di pneumococchi isolati dal nasofaringe resistenti all'amoxicillina sia alta, la probabilità di isolare un germe resistente nei pazienti sintomatici è molto bassa (<5%). Gli Autori, alla luce di queste evidenze, raccomandano di utilizzare dosi alte dell'antibiotico solo nei bambini piccoli che frequentano la comunità e in quelli che hanno ricevuto un recente trattamento antibiotico;

3. le evidenze prodotte in letteratura non hanno mostrato un sensibile cambiamento nell'epidemiologia dei ceppi con resistenza completa o intermedia utilizzando alte dosi del farmaco. Un RCT<sup>26</sup> ha evidenziato che l'utilizzo di alte dosi di amoxicillina per un breve periodo (5 giorni) rispetto a quelle convenzionali (per 10 giorni) riduce la probabilità di isolare un pneumococco resistente alla penicillina, ma questo non corrisponde necessariamente a un maggiore successo clinico sul singolo caso;
4. secondo quelle che sono le raccomandazioni di tutte le linee guida<sup>21</sup> e le esperienze sul campo condotte anche in Italia<sup>27</sup>, l'OMA è una patologia che non richiede l'utilizzo dell'antibiotico in prima istanza, se non nei casi di bambini piccoli, di età inferiore a 2 anni, in presenza di otorrea, di OMA bilaterale e di condizioni cliniche compromesse<sup>28</sup>.

La linea guida per il trattamento della polmonite di comunità pubblicata su *Thorax*<sup>29</sup> raccomanda una dose convenzionale di amoxicillina. Nella pratica corrente si è soliti utilizzare una dose più alta. Tale prassi, tuttavia, dovrebbe essere valutata formalmente ed eventualmente confermata, attraverso un RCT da condurre in ambito ambulatoriale, con l'obiettivo di documentare se l'uso di alte dosi di amoxicillina è in grado di ridurre in particolare le complicanze.

I risultati di un recente RCT condot-

to in Pakistan in bambini con polmonite non severa, di età compresa tra 2 e 59 mesi, evidenziano l'equivalenza nelle percentuali di guarigione e nell'insorgenza di complicanze tra una dose standard di amoxicillina rispetto a una dose doppia (in pratica 40-50 vs 80-90 mg/kg/die)<sup>30</sup>.

## DISCUSSIONE

L'utilizzo definito come off-label rispetto al dosaggio di alcuni farmaci di comune utilizzo nel bambino<sup>3,4</sup> corrisponde paradossalmente a una buona pratica clinica. Il paradosso risiede nel fatto che la licenza di autorizzazione all'immissione in commercio ad oggi vigente e il relativo foglietto illustrativo del farmaco, non aggiornati rispetto a quelle che sono le evidenze prodotte in studi clinici e formali raccomandazioni per un uso razionale del farmaco in età pediatrica, rappresentano un termine di riferimento "erroneo" ("wrong label"). In pratica risulta che il foglietto illustrativo, che dovrebbe avere una funzione sia di documento regolatorio che di utile strumento comunicativo, non assolve a nessuno dei due compiti<sup>7,31</sup>. È noto che in Italia vi sono due tipologie di fogli illustrativi: quelli relativi ai farmaci approvati per via centralizzata (dall'EMEA) e quelli dei medicinali recepiti a livello nazionale. I primi vengono messi in commercio corredati del foglietto illustrativo redatto dalle aziende produttrici e approvato dall'EMEA; i secondi, invece, vengono stilati sotto il controllo del Ministero della Salute. Nonostante questi ultimi vengano realizzati rispettando precisi vincoli normativi, essi non soddisfano il più delle volte le aspettative dei destinatari<sup>7,31</sup>.

Nel caso specifico del *paracetamolo* e del *salbutamolo*, basterebbe che le ditte produttrici sentissero il bisogno di uniformare i foglietti illustrativi in riferimento alla posologia (e non solo), secondo quelle che sono le raccomandazioni indicate nei prontuari pediatrici (*Tabella I e II*), con un linguaggio comprensibile, e adeguatamente informativo per i genitori. Sappiamo tuttavia che questa prassi non è semplice,

in quanto presenta diversi ostacoli dovuti anche in parte alla disponibilità in commercio in Italia di tanti prodotti, a diversi dosaggi e con diverse formulazioni, con informazioni riportate nei foglietti illustrativi che risultano essere a volte discrepanti.

Per alcuni principi attivi come ad esempio l'*amoxicillina*, la pratica, relativamente recente e consigliata da alcune linee guida, di utilizzare sempre e comunque la molecola a dosi doppie rispetto a quelle per cui le specialità medicinali sono state autorizzate (in presenza di una patologia presunta da *Streptococcus pneumoniae*), va al contrario riverificata alla luce di recenti evidenze che ne mettono in discussione sia l'efficacia clinica che quella microbiologica, rispetto ai dosaggi convenzionali. In questo caso il rischio è di un utilizzo off-label per dosaggio, dovuto in parte alla formulazione di linee guida che sono basate su una evidenza conflittuale. Anche in questo caso l'aggiornamento (dei medici e delle schede tecniche dei farmaci) dovrebbe essere tempestivo e da verificare con ragionevole periodicità.

Progressi per una soluzione relativa ad alcune delle problematiche riportate sono stati recentemente compiuti, con la pubblicazione da parte del Parlamento Europeo e il Consiglio dell'Unione Europea di un importante Regolamento<sup>32</sup> rivolto a favorire la commercializzazione dei farmaci destinati ai bambini e a garantirne un corretto utilizzo, con una revisione delle informazioni disponibili sia per i farmaci già presenti sul mercato, sia per quelli che saranno introdotti. Tuttavia il documento della Commissione Europea rischia di essere troppo generico, proprio perché non basato su una definizione precisa di quelli che sono i reali bisogni (a cui si fa comunque riferimento). Sorveglianze e valutazioni prospettiche<sup>33</sup>, a partire da specifici quesiti come quello riportato in questo articolo, possono contribuire a focalizzare gli interventi sulle vere necessità terapeutiche dei bambini e informative del medico e della famiglia. Nello specifico, l'AIFA è da tempo impegnata in vari progetti che hanno l'obiettivo di analizzare le incongruen-

**MESSAGGI CHIAVE**

□ In generale, ma specialmente per quanto riguarda l'età pediatrica, le case produttrici tendono a indicare, nel foglietto illustrativo, dosi basse, non di rado francamente insufficienti, di farmaco.

□ Questo è vero anche per farmaci di larghissimo consumo, con conseguenti discrepanze tra la valutazione e le preoccupazioni del genitore e le prescrizioni del medico.

□ In particolare per il paracetamolo le indicazioni del foglietto illustrativo sono date per fasce di età troppo larghe: la dose indicata per il bambino di età <1 anno (60 mg ogni 4-6 h) è adeguata per un lattante di 4-6 kg, ma non per uno di 8-10 kg.

□ Questo vale a maggior ragione per le associazioni paracetamolo-codeina utilizzate per l'effetto anti-dolore.

□ Per il salbutamolo il numero massimo o anche corrente dei puff indicati (anche per l'adulto, ma molto più per il bambino, che ne assorbe assai di meno per via aerosolica) è appena sufficiente per un asma lieve, nettamente inadeguato per una crisi appena appena severa.

□ Quanto all'amoxicillina, non si fa cenno, nel foglietto illustrativo, al possibile, e in alcuni casi raccomandato, uso a dosi superiori a quelle classiche di 40-50 mg/kg. Va detto peraltro che la questione andrebbe opportunamente rivista, sulla scorta di sperimentazioni controllate e di valutazioni epidemiologiche esaurienti.

□ Si noti inoltre che, in linea di principio, le dosi di farmaco pro kg dovrebbero essere, almeno nel bambino <5 anni, significativamente superiori a quelle dell'adulto (quasi del doppio) a causa del maggiore rapporto tra superficie e peso, criterio che non è quasi mai preso in considerazione (se non per gli steroidi e per i farmaci antitumorali).

ze dei vari foglietti illustrativi procedendo per categorie terapeutiche, con il fine di trasformarlo in un vero strumento di educazione al momento dell'assunzione del farmaco<sup>31</sup>. Un utilizzo "wrong-label" dei farmaci in età pedia-

trica potrebbe essere potenzialmente evitato proprio a partire dai tre esempi di principi attivi riportati che sono di largo utilizzo nella pratica.

**Indirizzo per corrispondenza:**

Marchetti Federico

e-mail: [marchetti@burlo.trieste.it](mailto:marchetti@burlo.trieste.it)

**Bibliografia**

- Ceci A, Felisi M, Baiardi P, et al. Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(11):947-52.
- Waller DG. Off-label and unlicensed prescribing for children: have we made any progress? *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(1):1-2.
- Conroy S, Choonara I, Impacciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drugs use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000;320:79-82.
- Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005;164:552-58.
- Pandolfini C, Impacciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M and the Italian Paediatric Off-label Collaborative Group. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr* 2002;91:339-47.
- Hill P. Off licence and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. *Arch Dis Child* 2005;90 Suppl 1:i17-8.
- AIFA. Il foglietto illustrativo: tra strumento comunicativo e documento regolatorio. *Bif* 2004;2:51-6.
- Ministero della Salute. Guida all'uso dei farmaci per i bambini. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 2003.
- BNF for Children. London: BMJ Publishing Group, 2006.
- Marchetti F, Bua J, Maschio M, Barbi E. Il trattamento sintomatico della febbre e del dolore nella pratica ambulatoriale. *Medico e Bambino* 2004;24:47-54.
- Mahadenevan SD, McKiernan PJ, Kelly DA. Paracetamol induced hepatotoxicity. *Arch Dis Child* 2006;91:598-603.
- Davanzo F, Settini L, Sesana F, et al. Esposizioni a paracetamolo nei bambini: i dati del Centro Antiveneni di Milano. *Bif* 2007;2:69-73.
- Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002;347(14):1094-103.
- Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr* 1998;132(1):22-7.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (GINA). National Heart, Lung and Blood Institute/WHO Workshop Report 2002.
- Barbi E, Petaros P, Lenhardt A, Longo G. Salbutamolo e cortisonici nell'accesso acuto d'asma: tutto scontato ma non troppo. *Medico e Bambino* 2004;23:559-65.
- Kelly AM, Powell C, Kerr D. Patients with a longer duration of symptoms of acute asthma are more likely to require admission to hospital. *Emerg Med* 2002;14(2):142-5.
- Delgado A, Chou KJ, Silver EJ, Crain EF. Nebulizer vs metered-dose inhalers with spacers for bronchodilator therapy to treat wheezing in children aged 2 to 24 months in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(1):76-80.
- Castro-Rodriguez JA, Rodrigo G. Beta-agonist through metered-dose inhaler with valved holding chamber vs nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004;145:172-7.
- Bergamini M, Bussi R, Bozzetti R, et al. Una vecchia "conoscenza" (la faringotonsillite) e i nuovi dubbi: trattare o non trattare. *Medico e Bambino* 2006;25:570-5.
- American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Management of Sinusitis. *Pediatrics* 2001;108(3):798-808.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113:1451-65.
- Garrison GD, Sorum PC, Hioe W, Miller MM. High-dose versus standard-dose amoxicillin for acute otitis media. *Ann Pharmacother* 2004;38(1):15-9.
- Garbutt J, Rosenbloom I, Wu J, Storch GA. Empiric first-line antibiotic treatment of acute otitis in the era of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2006;117(6):e1087-94.
- Garbutt J, St Geme JW 3rd, May A, Storch GA, Shackelford PG. Developing community-specific recommendations for first-line treatment of acute otitis media: is high-dose amoxicillin necessary? *Pediatrics* 2004;114(2):342-7.
- Schrag SJ, Pena C, Fernandez J, et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA* 2001;286(1):49-56.
- Marchetti F, Ronfani L, Conti Nibali S, Tamburlini G. Delayed Prescription May Reduce the Use of Antibiotics for Acute Otitis Media. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:679-84.
- Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet* 2006;368(9545):1429-35.
- British Thoracic Society of Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. *Thorax* 2002;57:1-24.
- Hazir T, Qazi SA, Bin Nisar Y, et al. Comparison of standard versus double dose of amoxicillin in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2-59 months: a multi-centre, double blind, randomised controlled trial in Pakistan. *Arch Dis Child* 2007;2(4):291-7.
- AIFA. Fogli illustrativi dei farmaci. *Bif* 2006;3:134-5.
- Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio 12/12/2006 relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* 27/12/2006 (accessibile dal sito [http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/it/oj/2006/L\\_378/L\\_37820061227it00010019.pdf](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/it/oj/2006/L_378/L_37820061227it00010019.pdf))
- Marchetti F, Bua J, Demarini S, et al. Le priorità associate all'uso dei farmaci "off-label". Il punto di vista del pediatra ospedaliero. *Medico e Bambino* 2005;24:527-31.