



I FANS IN PEDIATRIA

Basi farmacologiche
dall'uso e sicurezza, all'abuso e tossicità

D.ssa Grazia Conti

FIMP TOSCANA

FANS E PARACETAMOLO

I FANS e il paracetamolo costituiscono in Italia un gruppo di farmaci con un ampio impiego sia in età adulta, sia in età pediatrica. Le indicazioni razionali di uso rispondono fondamentalmente a tre obiettivi:

- 1) trattamento della febbre e stato di malessere che a volte a questo si associa;
- 2) trattamento sintomatico di condizioni dolorose acute come ad esempio l'otalgia, l'odontalgia, la cefalea, il traumatismo;
- 3) stati infiammatori dolorosi di alcune malattie croniche, prime fra tutte in età pediatrica, l'artrite idiopatica giovanile (relativo ai soli FANS);

Negli ultimi anni l'uso dei FANS in pediatria è cresciuto in modo esponenziale.

Sono cambiate le abitudini prescrittive dei pediatri italiani?

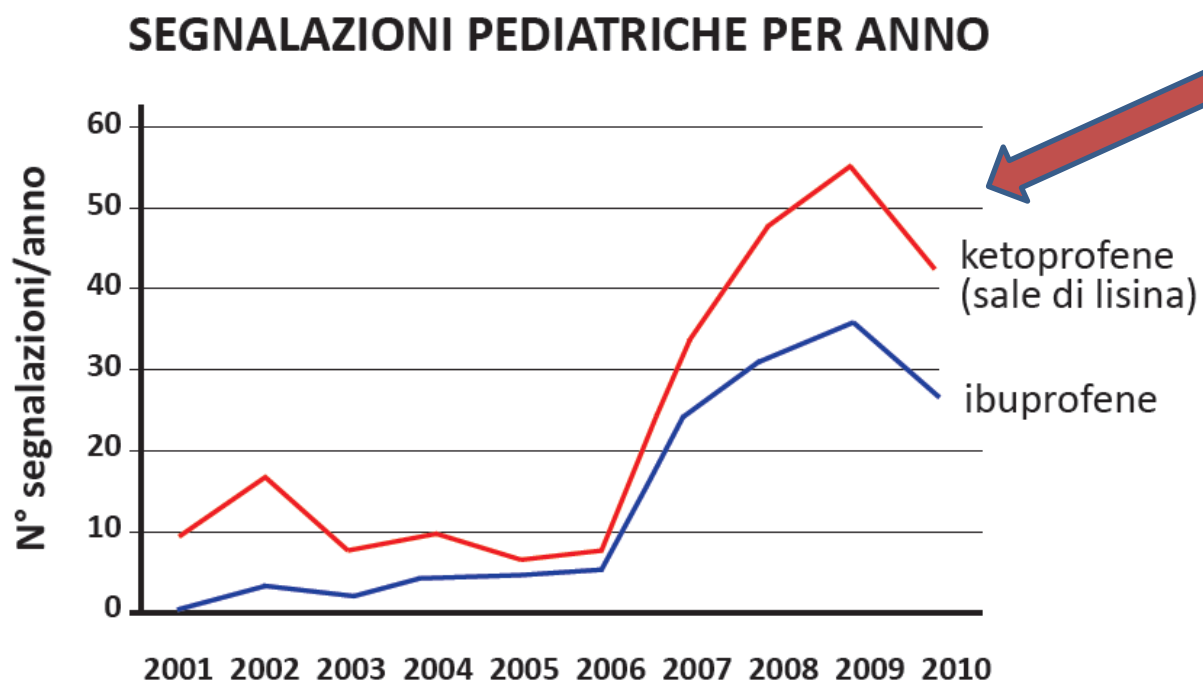
Già da quanto emerge da uno studio condotto alcuni anni fa su un campione di 35 pediatri, i FANS rappresentano una delle classi di farmaci più prescritte.

Durante i 455 giorni considerati sono stati registrati 9.917 contatti, con 8.805 prescrizioni farmacologiche in 6.417 bambini (numero medio di farmaci prescritti/bambino = 1,4). Sui 20 farmaci più prescritti (83,4% del totale) è interessante notare che al quarto posto si trova l'acido niflumico, dopo paracetamolo, amoxicillina e beclometasone. La diagnosi più frequente è risultata la faringotonsillite acuta (1.261 bambini)..

(Giornale Italiano di Farmacia Clinica 2001, 15:21),

Ci sono state conseguenze di questo incremento dell'uso?

Il tasso di segnalazione per eventi avversi per l'ibuprofene in confezioni pediatriche è passato da 0,7 x 100.000 confezioni pediatriche vendute nel 2005 a 1,7 x 100.000 confezioni vendute nei primi 9 mesi del 2010. **Considerando uno stesso numero di confezioni vendute gli eventi avversi sono più che raddoppiati.**



Dati di segnalazione incompleti per l'anno 2010

Segnalazioni pediatriche per anno riportate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA di reazioni avverse in seguito all'assunzione di ketoprofene (sale di lisina) e di ibuprofene.

Grafici tratti dal lavoro del Working Group pediatrico dell'AIFA pubblicato sulla rivista Medico e Bambino volume 29 N°10 del 31/12/2010

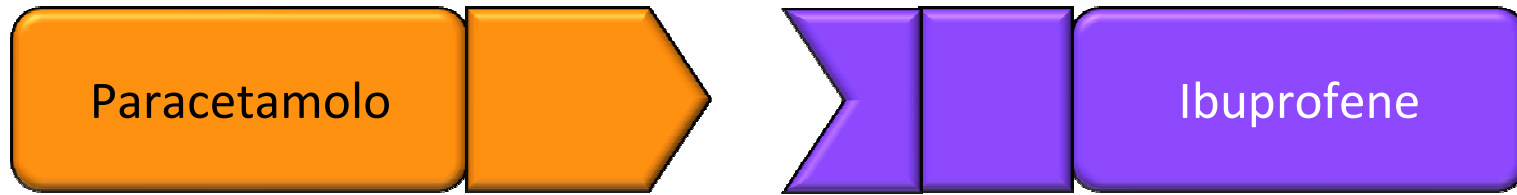
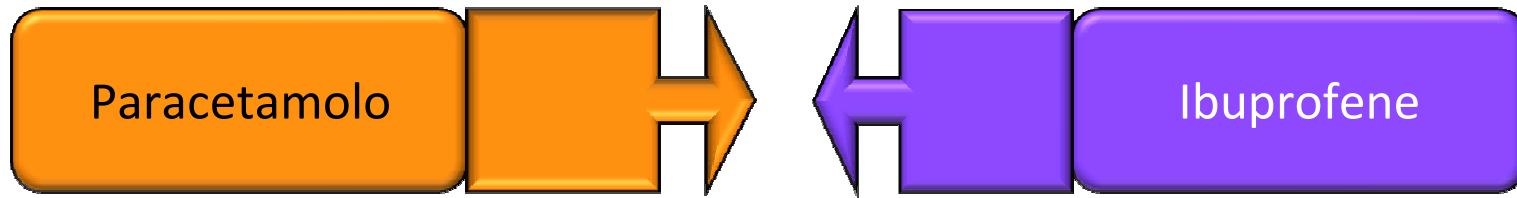
Classi dei FANS

Acidi carbossilici :	Acetilati (ac. acetilsalicilico), non-acetilati
Indolici:	Indometacina
Naftilcanone:	Nabumetone
Der. A. propionico:	Ibuprofene, Naprossene, Flurbiprofene Ketoprofene
Der. A. enolico-(Oxicam):	Piroxicam, meloxicam
Der. A. fenilacetico:	Diclofenac
Der. A. antranilico:	Acido niflumico
Sulfoanilidi:	Nimesulide
Pirazolonici:	Fenilbutazone, Noramidopiridina
Der. A. arilacetico :	Ketorolac, tolmetina
Ac. Piranocarbossilici:	Etodolac

FARMACO	Dizione scheda tecnica
Ibuprofene	Non indicato nei bambini sotto i 3 mesi di età o peso inferiore a 5,6 Kg
Naprossene	Non indicato nei bambini di età inferiore ai 2 anni
Ketoprofene	Non indicato nei bambini sotto i 6 anni
Indometacina	Non indicato nei bambini sotto i 14 anni
Nimesulide	Non indicato nei bambini sotto i 12 anni
Ketorolac	Controindicato sotto i 16 anni
Flurbiprofene	Non vi sono chiare controindicazioni, ma parla solo della posologia nei bambini in età scolare (6-12 anni)
Acido niflumico	Non indicato nei bambini sotto i 6 mesi di età (attenzioni particolari fra 6 e 12 mesi)

L'ampia disponibilità di diverse molecole di FANS sul mercato italiano deve porre nella pratica alcune riflessioni:

- 1) l'efficacia dei vari FANS è sul piano clinico e concettuale quasi completamente sovrapponibile, per cui è opportuno diffidare dei messaggi di "superiorità";
- 2) La scelta deve cadere sulle molecole che hanno il beneficio/rischio favorevole;
- 3) Alcuni FANS non sono autorizzati e, addirittura, controindicati per un uso in età pediatrica;
- 4) Molti FANS non hanno un'adeguata formulazione per l'uso nei bambini;
- 5) Il paracetamolo e l'ibuprofene sono i farmaci più studiati in età pediatrica rispetto al profilo di efficacia e soprattutto di sicurezza.





Paracetamolo



Ibuprofene

Paracetamolo e ibuprofene sono tra i farmaci più importanti per il trattamento di diverse patologie in età pediatrica

L'obiettivo ...

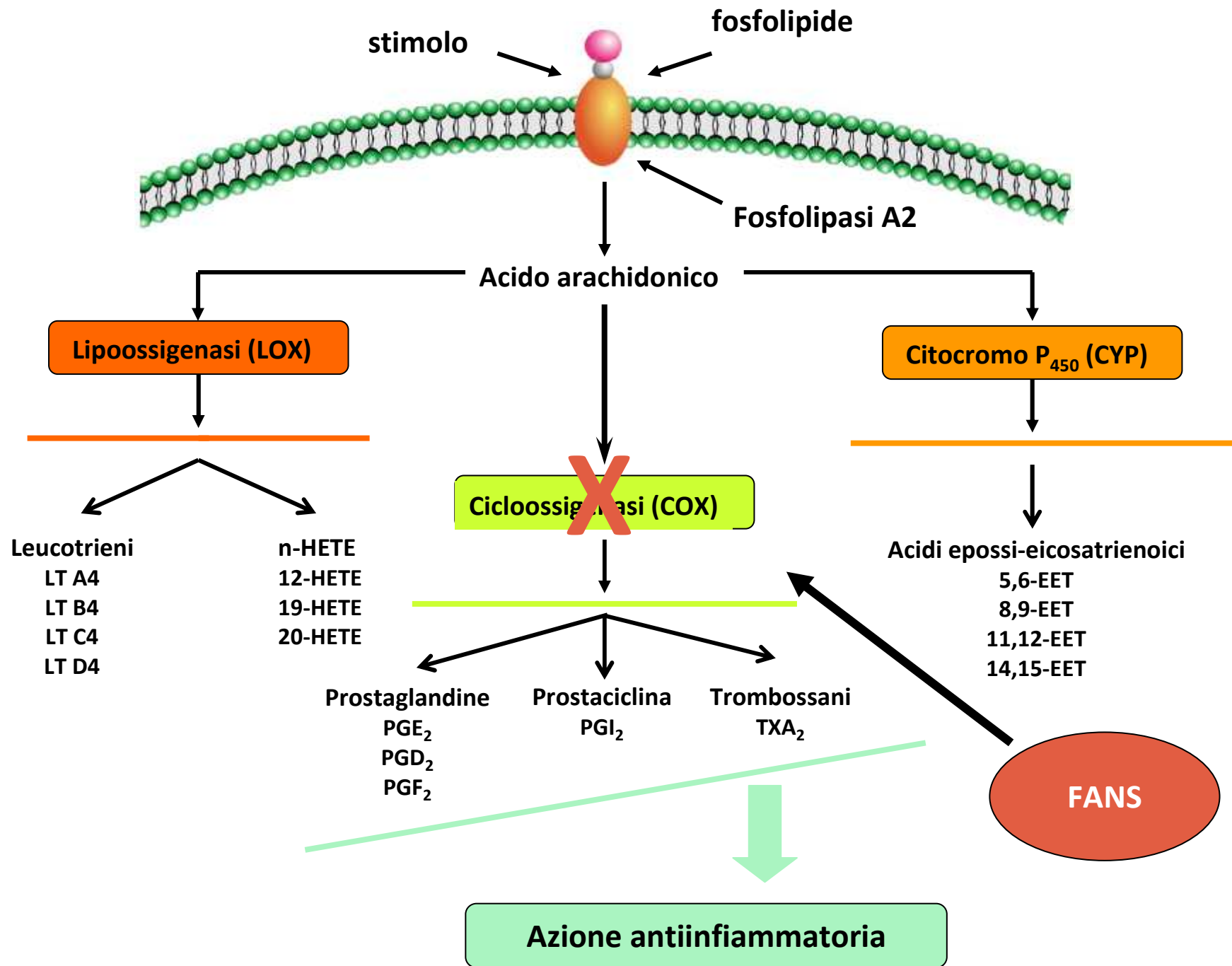
sulla base delle loro caratteristiche, dimostrare che paracetamolo ed ibuprofene rappresentano entità terapeutiche distinte e che il ricorso ad uno di essi deve essere il frutto di un percorso razionale

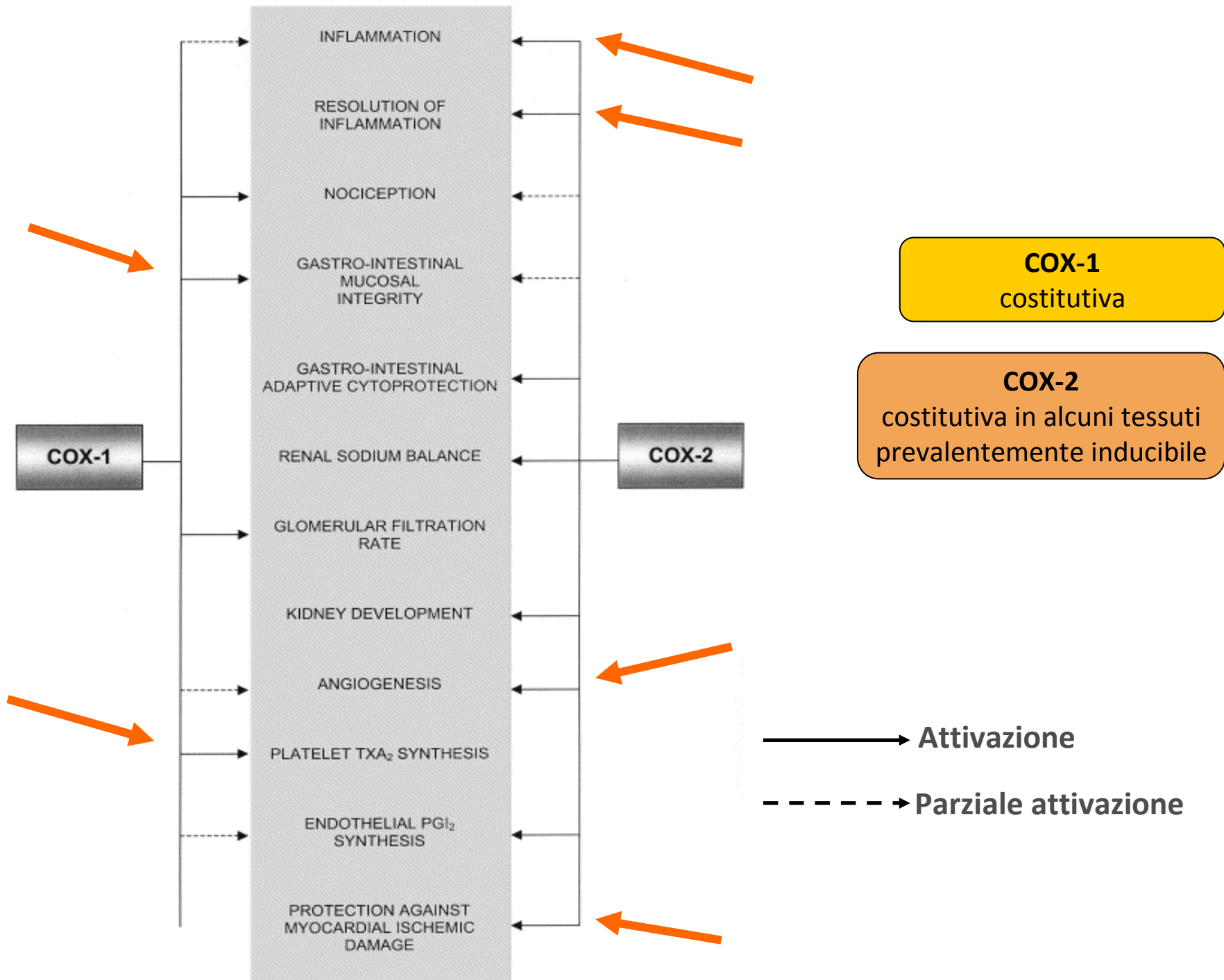
Paracetamolo e ibuprofene sono entrambi FANS?

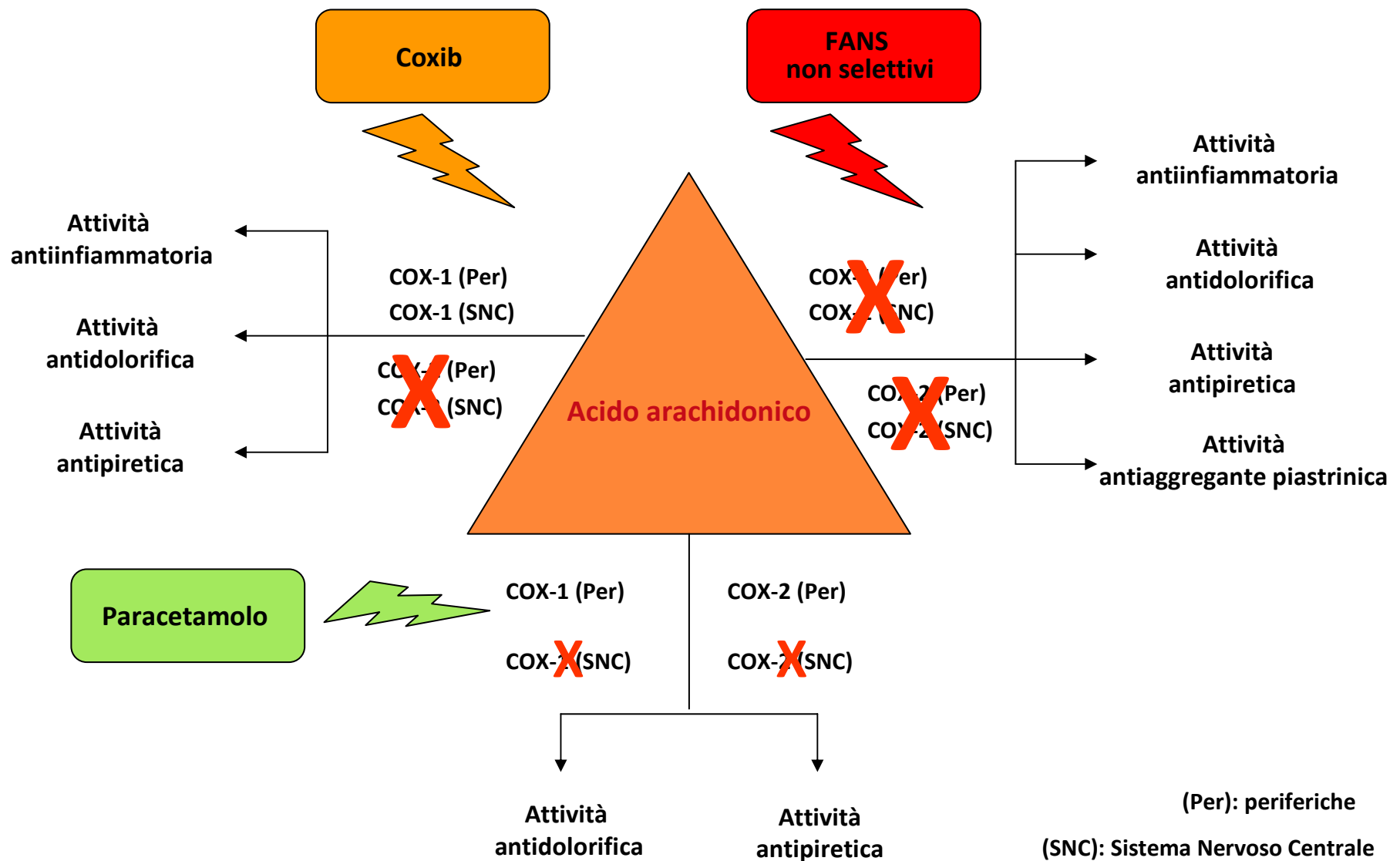
Perché un farmaco possa essere considerato un FANS:

- 1) deve inibire il processo infiammatorio?**
- 2) deve inibire le ciclossigenasi?**
- 3) deve inibire le fosfolipasi?**

FANS: Farmaco Anti-infiammatorio Non Steroideo







Paracetamolo e ibuprofene a confronto

Attività antidolorifica

Negli studi condotti su pazienti con traumi muscolo-scheletrici acuti, ibuprofene ha mostrato una maggiore efficacia rispetto a paracetamolo, soprattutto nel periodo immediatamente successivo al trattamento per via orale (Ali *et al.*, 2010; Pierce e Voss, 2010; Clark *et al.*, 2007).

Shepherd e Aichin (2009), al contrario, hanno evidenziato una sostanziale equivalenza tra i due trattamenti in pazienti pediatrici con frattura degli arti.

Attività antipiretica

Kokki e Kokki (2010), in uno studio su pazienti pediatrici hanno osservato la stessa riduzione della temperatura (1,4-1,5 °C) dopo 6 h dalla somministrazione di paracetamolo (15 mg/KG) o ibuprofene (5 mg/Kg).

Crook (2010) sulla base di una revisione sistematica conclude che ibuprofene è solo marginalmente più efficace rispetto a paracetamolo e che la lieve superiorità mostrata da ibuprofene è da attribuire al sotto-dosaggio di paracetamolo.

Ali *et al.*, *Pediatr Emerg Care* (2010) 26:518-24.
Pierce e Voss, *Ann Pharmacother.* (2010) 44:489-506
Clark *et al.*, *Pediatrics* (2007) 119:460-7.

Shepherd e Aichin, *Emerg Med Australas* (2009), 21:484-90.
Kokki e Kokki, *Clin Drug Investig.* (2010) 30: 375-86.
Crook, *Paediatr Nurs* (2010) 22: 22-6.

Conclusioni

Il paracetamolo non è un FANS

Paracetamolo ed ibuprofene, soprattutto a causa del differente meccanismo di azione, non possono essere considerati interscambiabili

Non vi sono evidenze circa un rapporto positivo tra beneficio clinico e rischio che possa giustificare l'associazione paracetamolo-ibuprofene, soprattutto nel trattamento della febbre e del dolore in età pediatrica

FUNZIONI «benefiche» DELLE PROSTAGLANDINE

- Sullo stomaco
 - Minore secrezione HCL
 - Minore adesività neutrofili
 - Minore radicali liberi
 - Maggiore secrezione di muco
 - Maggiore secrezione di bicarbonato
 - Maggiore flusso ematico della mucosa

DANNO GASTRICO

Danno topico
(PG independent):

Diretto sulla mucosa
gastrointestinale solo se la
somministrazione per os

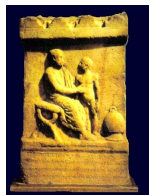
I FANS diffondendo attraverso la
mucosa gastrica ,si accumulano
dentro le cellule, determinando il
danno (contro i mitocondri,
causando apoptosi cellulare,
aumentando la permeabilità?)

Danno sistemico
(PG dependent):

Qualsiasi via di
somministrazione

Inibizione della sintesi di
PG.

Inibizione sia di COX1-2



EFFETTI COLLATERALI dei FANS

- ⓐ Disturbi gastrointestinali
- ⓐ Inibizione aggregazione piastrinica
- ⓐ Alterazioni della funzionalità renale
- ⓐ Reazioni pseudo-allergiche

TOSSICITÀ EPATICA

THERAPEUTIC ACETAMONIPHEN IS NOT ASSOCIATED WITH LIVER INJURUY IN CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW.

PEDIATRICS,

*DECEMBER 2010**

OBIETTIVO DELLO STUDIO:

Attraverso un'attenta revisione della letteratura medica si è voluto **determinare in che percentuale è stato riscontrato danno epatico nei bambini che hanno assunto paracetamolo a dosi terapeutiche**

($\leq 75\text{mg/kg/die}$ per os o endovena oppure $\leq 100\text{mg/kg/die}$ per via rettale).

TOSSICITÀ EPATICA

THERAPEUTIC ACETAMONIPHEN IS NOT ASSOCIATED WITH LIVER INJURUY IN CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW.

PEDIATRICS,

DECEMBER 2010

MATERIALI E METODI

E' stata effettuata una ricerca in MEDLINE, EMBASE e COCHRANE CENTRAL REGISTER OF CONTROLLED TRIALS per individuare i **trial clinici** nei quali è stato somministrato paracetamolo per più di 24 ore ed i **case reports** che descrivevano danno epatico in seguito a somministrazione di un dosaggio terapeutico di paracetamolo. Un team di esperti ha analizzato i dati da 62 studi clinici e 22 case reports (pubblicati tra il 1950 ed il 2006), per un totale di **32.414** bambini arruolati.

TOSSICITÀ EPATICA

THERAPEUTIC ACETAMONIPHEN IS NOT ASSOCIATED WITH LIVER INJURUY IN CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW.

PEDIATRICS, DECEMBER 2010

CONCLUSIONI

L'epatotossicità causata dall'assunzione di dosi terapeutiche di paracetamolo (≤ 75 mg/kg/die) nei bambini è osservata raramente. Gli studi di popolazione effettuati suggeriscono che il rischio che un bambino sviluppi epatotossicità sintomatica è minore dello 0,01%.

ASMA

PARACETAMOL USE IN EARLY LIFE AND ASTHMA: PROSPECTIVE BIRTH COHORT STUDY

*BMJ, SEPTEMBER 2010**

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Determinare se l'assunzione di paracetamolo in giovane età è un fattore di rischio indipendente per l'asma infantile.

***341:C4616**

ASMA

PARACETAMOL USE IN EARLY LIFE AND ASTHMA: PROSPECTIVE BIRTH COHORT STUDY

BMJ, SEPTEMBER 2010

MATERIALI E METODI

Sono stati osservati 620 bambini sensibilizzando le famiglie già prima della nascita. Sono stati considerati solo i bambini con uno o più **parenti di primo grado** che soffrivano di eczema, asma, rinite allergica o allergia alimentare severa. Sono state effettuate **interviste telefoniche** ai genitori dalla nascita del bambino fino all'età di 7 anni per valutare qualunque evento correlato all'assunzione di paracetamolo.

Outcome primario: asma infantile

Outcomes secondari: respiro sibilante, rinite allergica, eczema e prick test positivo.

ASMA

PARACETAMOL USE IN EARLY LIFE AND ASTHMA: PROSPECTIVE BIRTH COHORT STUDY

BMJ, SEPTEMBER 2010

CONCLUSIONI

Nei bambini con storia familiare di malattie allergiche, **NON** è stata trovata correlazione tra la precoce assunzione di paracetamolo ed il rischio di susseguenti malattie allergiche o asma, nei casi di soggetti trattati non per infezioni respiratorie.

GRAVIDANZA

ACETAMINOPHEN USE IN PREGNANCY AND RISK OF BIRTH DEFECTS: FINDINGS FROM THE NATIONAL BIRTH DEFECTS PREVENTION STUDY.

OBSTETRICS & GYNECOLOGY, JAN 2010

RISULTATI

La prevalenza dell'uso di paracetamolo nel primo trimestre di gravidanza è risultata elevata: **46.9%** nel gruppo di studio e **45.8%** nel gruppo controllo. In generale paracetamolo non è risultato essere associato ad un aumento di malformazioni congenite. Piuttosto nelle donne che hanno avuto febbre e sono state trattate con paracetamolo è stata riscontrata una diminuzione statisticamente significativa di anencefalia o cranioschisi, encefalocele, anotia o microtia, labbro leporino con o senza palatoschisi e gastroschisi.

GRAVIDANZA

ACETAMINOPHEN USE IN PREGNANCY AND RISK OF BIRTH DEFECTS: FINDINGS FROM THE NATIONAL BIRTH DEFECTS PREVENTION STUDY.

OBSTETRICS & GYNECOLOGY, JAN 2010

CONCLUSIONI

L'assunzione di paracetamolo durante il primo trimestre non sembra aumentare il rischio di malformazioni congenite. Può invece diminuire il rischio di malformazioni selettive quando assunto per la febbre in gravidanza.

PARACETAMOLO SICURO E TOLLERATO

1. Non evidenza di danno epatico

2. Non rischio di asma

3. Non malformazioni nel feto



AIFA - Paracetamolo

Nel 2010 l'AIFA ha voluto sottolineare ancora una volta che:

**«Il paracetamolo da solo rimane il farmaco
analgesico antipiretico di prima scelta»
(ReA online n. 56, 21-01-2010).**

Paracetamolo

- Prima dei 15 anni, il dosaggio di paracetamolo dipende dal peso del bambino e deve essere compreso tra i **10 e i 15 mg per Kg di peso per dose**; l'intervallo tra una dose e l'altra deve essere sempre di almeno 4 ore.
- Si sottolinea che è tanto importante evitare i sovradosaggi quanto i sotto dosaggi per non correre il rischio che il farmaco sia inefficace (e si debba ricorrere ad una seconda somministrazione).
- **La dose massima giornaliera** di paracetamolo è di **60mg/kg in bambini di età inferiore ai 3 mesi** e di **80 mg/kg in bambini di età maggiore o uguale ai 3 mesi**.
- **Dosaggio tossico: > 150 mg/Kg/die in un'unica dose.**

Centro Antiveleni di Milano (CAV)

In un'indagine condotta dal Centro Antiveleni di Milano (CAV), relativa al periodo gennaio-febbraio 2007, è emerso che le **consulenze per esposizione a paracetamolo, da solo o in associazione, sono state 203** per l'età pediatrica (sono circa 800 su base annuale per il Paracetamolo e circa 60.000 totali).

Il 63% della casistica era riferita a bambini di età inferiore a 6 anni e circa l'89% era dovuto ad esposizione accidentale. Nel gruppo di bambini con meno di 6 anni il 46% delle esposizioni era causato da **errore terapeutico per sovradosaggio.**

Le consulenze hanno riguardato, in ordine decrescente, la formulazione in **supposte (53 casi** totali di cui 40 per sovradosaggio e di questi 38 in bambini con età inferiore a 6 anni), la formulazione in **compresse/capsule/confetti (62 casi)** e la formulazione in **sciroppo (33 casi).**

Circa 2 Milioni di confezioni pediatriche di Paracetamolo vengono in genere vendute nel periodo Gennaio Febbraio.

Rete Nazionale di Farmacovigilanza

- Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, in Italia, dal gennaio 2001 a marzo 2007 sono state riportate **29 segnalazioni di reazioni al sovradosaggio** gravi al paracetamolo in pazienti pediatrici (età < 18 anni) fra cui **sindrome di Stevens-Jhonson (4 casi) e di sindrome di Lyell (3 casi)**.
- **Dal 2001 al 2007 sono state vendute più di 50 milioni di confezioni pediatriche di paracetamolo. Circa 1 REAZIONE GRAVE ogni 2 Milioni di confezioni.**
- Nel rapporto delle segnalazioni di sospette reazione avverse, relativo all'anno **2008** in Italia, pubblicato dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), **il paracetamolo compare al 16esimo posto, con 159 segnalazioni di reazioni avverse non gravi.**
- **Nel 2008 circa 10 Milioni di confezioni pediatriche di paracetamolo vendute**

Occorre sempre considerare che il paracetamolo è il farmaco LARGAMENTE più venduto in ambito pediatrico.

Ibuprofene

- Il dosaggio anche per l'Ibuprofene dipende dall'età e dal peso.
- il dosaggio è **10 mg per Kg di peso per dose** in tre-quattro somministrazioni; l'intervallo tra una dose e l'altra deve essere sempre di almeno 6-8 ore.
- **La dose massima giornaliera** di ibuprofene è di **30 mg/kg/die (massimo 2,4 gr/die) .**
- **Dosaggio tossico: > 100 mg/Kg/die in un'unica dose.**

FANS- LE RACCOMANDAZIONI DEL WORKING GROUP PEDIATRICO DELL'AIFA

Il Working Group Pediatrico (WGP) dell'AIFA, alla luce delle **segnalazioni sempre più frequenti** (anche se complessivamente rare) **di Reazioni Avverse**, in alcuni casi anche gravi, associate all'utilizzo dei FANS in età pediatrica, e alla luce anche del **maggiore utilizzo di questa classe di farmaci come auto-prescrizione** da parte dei genitori, **vuole richiamare alcuni aspetti relativi al loro corretto utilizzo**, facendo particolare riferimento a quelle che sono le **Linee Guida** pubblicate in letteratura **per il trattamento sintomatico della febbre e delle infezioni delle vie respiratorie in età pediatrica**. È escluso da questa raccomandazione l'utilizzo dei FANS per un uso in cronico.

La raccomandazione del WGP è stata pubblicata in data **3 dicembre 2010** sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco (www.agenziafarmaco.it).

Messaggi chiave

- -Si registra un **aumento significativo negli ultimi anni di segnalazioni di reazioni avverse (RA) a FANS in età pediatrica**, specie all'ibuprofene e al ketoprofene.
- - Per l'ibuprofene, il più prescritto, le segnalazioni (rash, enterorragie e insufficienza renale acuta) **il tasso di segnalazione di RA è arrivato nel 2010 a 1,7 x 100.000 confezioni pediatriche.**
- - Tra queste RA sono comprese **6 episodi di insufficienza renale acuta** (nefrite interstiziale).
- - Il Working Group pediatrico dell'AIFA ne trae motivo per alcune raccomandazioni: **non usare gli antipiretici per la sola febbre, ma per febbre e malessere; scegliere il paracetamolo o l'ibuprofene, ma non l'uso combinato dei due; evitare l'ibuprofene nella varicella e in condizioni di disidratazione; calcolare la dose di farmaco in base al peso, non all'età.**
- - **Non vi è alcuno studio pubblicato che abbia dimostrato l'efficacia dei FANS nell'abbreviare la durata della sintomatologia delle infezioni respiratorie: il loro impiego, con un presunto obiettivo curativo, in corso di queste condizioni, è fortemente sconsigliato.**

- È indispensabile prestare attenzione a **possibili fattori concomitanti** che possano incrementare il rischio di tossicità (concomitanti trattamenti farmacologici, stato di disidratazione).
- Nel bambino con **malattie croniche** (malnutrizione, cardiopatia cronica, epatopatia cronica, diabete) **non vi sono evidenze sufficienti per valutare l'utilizzo di paracetamolo e ibuprofene**, in quanto la maggioranza dei trials esclude questi soggetti dagli studi.
- È raccomandata **cautela in casi di grave insufficienza epatica o renale o in soggetti con malnutrizione severa**.
- Dal momento che l'impiego di **paracetamolo o ibuprofene in bambini febbrili non previene le convulsioni febbrili**, essi non devono essere utilizzati per questa finalità.

CONCLUSIONI

PARACETAMOLO

I rischi connessi all'assunzione da paracetamolo sono dose dipendente e si verificano generalmente a dosaggi 10 volte superiori a quelli terapeutici.

**Nel 2008 meno di 1 reazione avversa ogni 600.000 confezioni.
(AIFA 2008)**

FANS

I rischi connessi all'assunzione da FANS si possono verificare anche ai dosaggi terapeutici.

**Nel 2010 1,7 reazioni avverse ogni 100.000 confezioni
(AIFA 2010)**