

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



università di ferrara  
DA SEICENTO ANNI GUARDIAMO AVANTI.



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

**Dipartimento Farmaceutico Interaziendale  
Coordinamento di Farmacovigilanza**



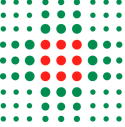
# Farmacovigilanza in pediatria

Dott.ssa Anna Marra

Dipartimento Farmaceutico

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

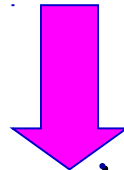
Ferrara, 29.11.2014



# Perché Farmacovigilanza in Pediatria?

**Molti Clinical Trials non includono i pazienti minori di 18 anni o non includono pazienti pediatrici di varie fasce d'età**

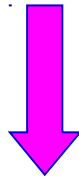
- **Al momento dell'immissione in commercio di un farmaco non sono disponibili dati di sicurezza nella popolazione pediatrica (50%-70% dei farmaci non appositamente autorizzato e studiato per i bambini)**
- **Esiste una certa riluttanza ad includere soggetti pediatrici nei trial clinici per non creare alcun tipo di sofferenza o disagio (Pregiudizio etico, costo dei trial clinici)**



**Di conseguenza, molti farmaci sono prescritti ai bambini  
“off-label”**

# Perché Farmacovigilanza in Pediatria?

L'uso off-label di farmaci pediatrici varia tra il 18-65% delle prescrizioni ospedaliere e tra l'11% ed il 31% nell'assistenza primaria



La mancanza di dati sulla sicurezza d'impiego può incrementare il rischio di ADR

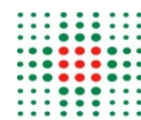
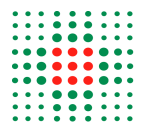
# Perché Farmacovigilanza in Pediatria?

- Il rischio di ADR specifiche per la popolazione pediatrica non possono essere dedotti dai dati per gli adulti
- Possibile reticenza a segnalare una ADR quando insorge nella popolazione pediatrica

**Table 1** Incidence of reported ADRs

Country	Years	ADR rate <sup>a</sup>	Reference
Sweden	1987–2001	226	24
Denmark	1998–2007	222	1
UK (Trent)	1998–2001	152	12
UK (East Anglia and Oxford)	1998–2001	52	12
Cuba (Camagüey)	2008	634	6
Spain	2004–2009	165 (2009)	3
Cuba (Camagüey)	2009	879	7
	2010	2031	7
UK	2000–2009	182	21

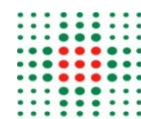
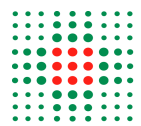
<sup>a</sup> Reports per million children per year



## Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital

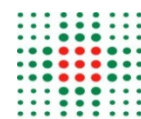
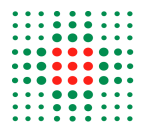
Jennifer R Bellis<sup>3\*</sup>, Jamie J Kirkham<sup>2</sup>, Signe Thiesen<sup>1</sup>, Elizabeth J Conroy<sup>2</sup>, Louise E Bracken<sup>3</sup>, Helena L Mannix<sup>3</sup>, Kim A Bird<sup>4</sup>, Jennifer C Duncan<sup>3</sup>, Matthew Peak<sup>2</sup>, Mark A Turner<sup>1</sup>, Rosalind L Smyth<sup>5</sup>, Anthony J Nunn<sup>1</sup> and Munir Pirmohamed<sup>6</sup>

**È stato condotto uno studio caso-controllo all'interno di uno studio prospettico di coorte, con l'obiettivo di valutare l'influenza dell'uso di farmaci off-label e senza autorizzazione sul rischio di insorgenza di ADR.**



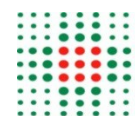
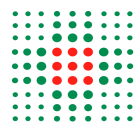
## RISULTATI:

- L'odds ratio (OR) di un farmaco off-label o non autorizzato implicato in un ADR a fronte di un farmaco autorizzato era 2.25.
- Medicinali autorizzati nei bambini, ma dati ad un bambino al di sotto dell'età e del peso minimo hanno avuto le maggiori probabilità di essere coinvolti in una ADR (19% delle terapie di questo tipo sono state implicate, OR 3,54).
- Ogni farmaco off-label o non autorizzato aggiuntivo dato ha significativamente aumentato il rischio di una ADR (hazard ratio ADR (HR) 1.3).



## CONCLUSIONI:

- **I farmaci off-label e senza autorizzazione hanno maggiori probabilità di essere coinvolti in un ADR rispetto ai medicinali autorizzati.**
- **Il numero dei farmaci somministrati è un fattore di rischio per ADR, sottolineando dunque la necessità di utilizzare il minor numero di farmaci, alla dose più bassa e per il periodo più breve, con continua vigilanza da prescrittori, al fine di ridurre il rischio di ADR.**



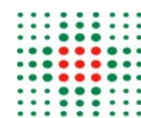
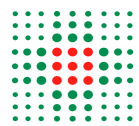
# Better medicines for children

---



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH





# Regolamento Europeo sui medicinali ad uso pediatrico (26/01/2007)

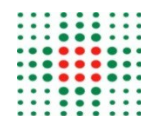
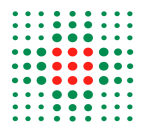
## Obiettivo

Migliorare la salute dei bambini nell'UE:

- Facilitando lo sviluppo e la disponibilità di medicinali per i bambini dalla nascita ai 18 anni,
- Garantendo che i medicinali per uso pediatrico siano di qualità elevata, siano oggetto di una ricerca etica e autorizzati in modo appropriato,
- Migliorando la disponibilità di informazioni sull'impiego di farmaci per i bambini,

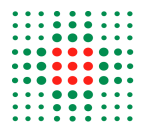
## Senza:

- Sottoporre i bambini a prove inutili,
- Ritardare l'autorizzazione di medicinali prodotti per uso negli adulti.



# Per i medicinali non autorizzati nell'UE prima del 26 luglio 2008:

**Il Regolamento ha istituito per le aziende farmaceutiche l'obbligo giuridico di sviluppare ogni nuovo farmaco, sia per bambini che per gli adulti, in linea con un Piano di Investigazione Pediatrica (PIP) approvato dal Comitato Pediatrico dell'EMA (PDCO).**



# Per i medicinali non autorizzati nell'UE prima del 26 luglio 2008:

## PIP = Pediatric Investigation Plan

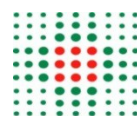
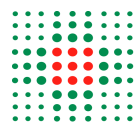
Piano di sviluppo di un farmaco, che include i tempi e le misure proposte per generare i dati a supporto di un'indicazione pediatrica, con un formulazione adatta, in tutte le fasce d'età pediatrica.

Approvato da:



**PDCO = Paediatric Committee**

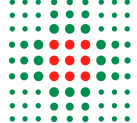
Il PDCO, istituito presso l'Agenzia nel 2007, è un comitato scientifico multidisciplinare, responsabile della valutazione e dell'approvazione dei PIP.



# European Network of Paediatric Research

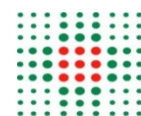
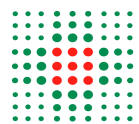
Nel 2009, l'Agenzia ha lanciato l'**Enpr-EMA**,  
una rete europea delle reti e dei centri di ricerca  
pediatrica nazionali ed europei esistenti, per sostenere la  
ricerca nei bambini.





## Studi pediatrici

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
studi totali	3327	3951	4730	4506	4411	4019	3622
studi pediatrici	253	315	351	341	401	379	360
% studi pediatrici	7,6%	8,0%	7,4%	7,6%	9,1%	9,4%	9,9%
studi ped con PIP approvato	1	0	1	4	12	22	70
% studi ped con PIP approvati	0%	0%	0%	1%	3%	6%	19%



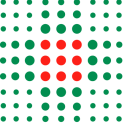
# Italia: Working group pediatrico dell'AIFA



## Obiettivo:

Rendere l'assistenza prestata e ricevuta nell'ambito del SSN più aderente ai bisogni di salute della popolazione **pediatrica**, promuovendo la somministrazione dei farmaci secondo criteri di **appropriatezza, efficacia, sicurezza ed economicità.**

- Contribuire alla definizione e all'applicazione delle direttive regolatorie europee
- Sostenere l'attività di farmacovigilanza
- Evidenziare necessità e priorità della sperimentazione clinica
- Promuovere iniziative formative e informative



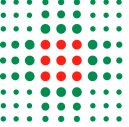
# I bambini non sono piccoli adulti

**BAMBINI E ADOLESCENTI  
NON SONO ADULTI IN MINIAURA**

**DUE GOCCINE  
IN UN PO' D'ACQUA?**

**NON DARE LORO I TUOI FARMACI RIVOLGITI SEMPRE AL PEDIATRA.  
PER LA LORO SALUTE, IL SENSO DELLA MISURA NON BASTA.**

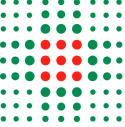
*Agenzia Italiana del Farmaco*  
**AIFA**



# I bambini non sono piccoli adulti

- L'adattamento della dose dell'adulto al peso o alla superficie corporea è insufficiente e può determinare una dose inadeguata
- C'è un rapido cambiamento nella massa e composizione corporea es, un neonato prematuro può essere 0.5 kg ed un teenager + di 100 kg
- Il metabolismo e la maturazione degli organi possono cambiare es. maturazione epatica e renale, crescita ossea, proteine plasmatiche, rapporto massa magra/grassa
- I bambini possono presentare patologie specifiche ed anche per patologie analoghe a quelle degli adulti, possono avere un bilancio rischio/beneficio differente



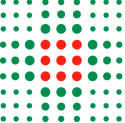


# I Bambini non sono piccoli adulti

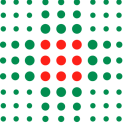
Alcune ADR sono specifiche nella popolazione pediatrica e **non possono essere riscontrate** nella popolazione adulta:

- Effetti sulla crescita
- Sviluppo del sistema nervoso centrale
- Sviluppo sessuale
- Particolari effetti di comportamento

**Patologie croniche** che hanno il loro esordio nell'infanzia determinano un **uso prolungato dei farmaci** durante la vita del paziente che possono portare ad una **ADR non facilmente individuabile** negli adulti

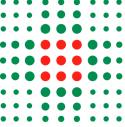


Drug	ADR	Case report published	Guidance on avoiding ADR published
Chloramphenicol	grey baby syndrome	1959	1960
Sodium valproate	Hepatotoxicity	1979	1987
Propofol	Propofol infusion syndrome	1992	1998
Salicylates	Reye's syndrome	1965	1980
Ceftriaxone	Precipitation of calcium	2006	2008
Vigabatrin	Visual field defects	1997	1998



# I bambini hanno necessità differenti in base alla fase di sviluppo

- le compresse non possono essere somministrate intere ad un bambino
- L'uso delle forme rettali, utilizzate per i bambini più piccoli sono considerate inaccettabili per i più grandi
- Il sapore di una formulazione liquida deve essere mascherato e reso palatabile con l'aggiunta di aromatizzanti, coloranti, conservanti



# Errori in terapia

**Il 30% degli errori di terapia riportati ai centri antiveneni negli USA ha coinvolto bambini < 6 anni**

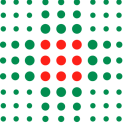
- **Pochi studi hanno esaminato gli errori di terapia al di fuori del setting assistenziale ospedaliero**

**Studi su errori associati all'health literacy**

**→ Studi sull'inappropriatezza dei device utilizzati per la somministrazione**

**→ Studi su variabilità dell'etichettatura e**

**→ confezionamento dei farmaci**



## Out-of-Hospital Medication Errors Among Young Children in the United States, 2002–2012

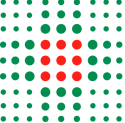
**AUTHORS:** Maxwell D. Smith,<sup>a</sup> Henry A. Spiller, MS, DABAT,<sup>b,c</sup>  
Marcel J. Casavant, MD,<sup>b,c</sup> Thiphalak Chounthirath, MS,<sup>a</sup>  
Todd J. Brophy, BS,<sup>a,c</sup> and Huiyun Xiang, MD, MPH, PhD<sup>a,c</sup>

### Obiettivo:

Valutare errori di terapia tra i bambini < 6 anni negli usa presenti nel National Poison Database System dal 2002 al 2012.

### Risultati:

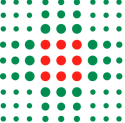
- 696.937 errori di terapia segnalati in bambini < 6 anni (1 bambino ogni 8 minuti!)
- Il tasso di segnalazione è più alto per i bambini < 1 anno (25% segnalazioni)
- Il maggior numero delle segnalazioni coinvolgeva le formulazioni liquide



**TABLE 2** Characteristics of Route of Exposure and Type of Medication Error by Child Age, NPDS 2002–2012

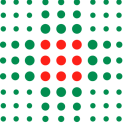
Characteristics	Age, y							Total
	<1	1	2	3	4	5	<6 <sup>a</sup>	
<b>Route of exposure</b>								
Ingestion	167 530	138 558	121 538	96 437	79 796	64 927	1529	670 315 (96.2)
Ocular	2267	1942	1467	1084	1014	925	62	8761 (1.3)
Inhalation/nasal	2737	1157	974	920	867	843	22	7520 (1.1)
Rectal	502	551	495	332	210	116	10	2216 (0.3)
Two or more routes	412	275	363	297	290	275	6	1918 (0.3)
Parenteral	689	326	223	165	223	217	23	1866 (0.3)
Otic	334	504	344	239	208	164	21	1814 (0.3)
Dermal	545	391	286	222	163	163	11	1781 (0.3)
Vaginal	18	25	36	25	23	13	3	143 (0.0)
Aspiration (with ingestion)	14	7	6	3	0	0	0	30 (0.0)
Other	235	75	64	49	33	43	3	502 (0.1)
Unknown/Missing <sup>b</sup>	16	13	11	9	12	8	2	71
<b>Type of medication error</b>								
Inadvertently took/given medication twice	38 426	38 658	36 912	29 414	24 732	19 837	420	188 399 (27.0)
Confused units of measure	16 019	12 018	9963	7987	6507	4795	100	57 389 (8.2)
Wrong medication taken/given	14 862	11 012	8831	7153	6331	6208	96	54 493 (7.8)
Medication doses given/taken too close together	12 745	10 873	8074	6300	5329	4245	144	47 710 (6.8)
Inadvertently took/given someone else's medication	8830	9249	9424	7298	6422	6256	55	47 534 (6.8)
Dispensing cup error	9074	7383	6270	5112	4067	3095	46	35 047 (5.0)
Other/unknown therapeutic error	9135	6743	5972	4868	3841	3148	149	33 856 (4.9)
Incorrect formulation or concentration given	9395	7565	5600	4319	3298	2497	71	32 745 (4.7)
Two or more errors	8392	5561	4532	3578	3139	2849	87	28 138 (4.0)
More than 1 product containing same ingredient	1328	2586	2984	2565	2253	1873	33	13 622 (2.0)





**TABLE 3** Number of Cases of Out-of-Hospital Medication Errors Among Children <6 Years of Age by Major Pharmaceutical Category, Medical Outcome, HCF Level of Care, and Age Group, NPDS 2002–2012

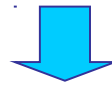
Major Pharmaceutical Category	Cases, n (%)	Medical Outcomes by Age Group <sup>a</sup>								HCF Level by Age Group <sup>a</sup>			
		Death		Major		Moderate		Other		ICU		Other	
		<1	1–5	<1	1–5	<1	1–5	<1	1–5	<1	1–5	<1	1–5
Analgesics	175 733 (25.2)	4	6	40	40	94	178	54 987	119 959	125	130	55 000	120 053
Cough and cold preparations	171 380 (24.6)	3	2	16	17	229	654	26 212	144 028	71	79	26 389	144 622
Antihistamines	104 382 (15.0)	1	1	3	6	114	192	26 001	77 897	52	21	26 067	78 075
Antimicrobials	82 401 (11.8)	2		9	7	79	129	21 685	60 101	66	28	21 709	60 209
Gastrointestinal preparations	28 993 (4.2)	1		26	5	392	109	18 311	10 067	134	22	18 596	10 159
Asthma therapies	27 076 (3.9)			1	5	152	165	4060	22 631	18	10	4195	22 791
Vitamins	20 259 (2.9)					17	12	3914	16 255	9	2	3922	16 265
Hormones and hormone antagonists	12 857 (1.8)				5	10	44	2642	10 093	7	19	2645	10 123
Eye/Ear/Nose/Throat preparations	11 551 (1.7)			2		24	41	3776	7659	12	5	3790	7695
Cardiovascular drugs	10 256 (1.5)		1	9	20	81	466	1775	7887	124	284	1741	8090
Anticonvulsants	8649 (1.2)		1	5	38	36	244	819	7495	29	131	831	7647
Sedative/Hypnotics/Antipsychotics	6957 (1.0)			5	20	34	391	787	5705	44	141	782	5975
Electrolytes and minerals	6608 (0.9)		1	3		13	17	2187	4359	17	10	2186	4367
Topical preparations	5187 (0.7)			1		12	30	1524	3597	5	6	1532	3621
Stimulants	4772 (0.7)			4	4	11	227	240	4280	8	29	247	4482
Dietary supplements/Herbals/Homeopathic	4752 (0.7)		1	1		6	8	1052	3662	2	4	1057	3667
Antidepressants	3685 (0.5)				4	20	56	223	3376	9	46	234	3390
Miscellaneous drugs	2656 (0.4)			5	1	14	34	490	2105	21	14	488	2126
Anesthetics	2631 (0.4)		1	2	14	14	24	1408	1167	6	18	1418	1188
Diuretics	1244 (0.2)			1		29	6	570	636	15	6	585	636



# Il difficile riconoscimento delle ADR nella popolazione Pediatrica

I bambini più piccoli hanno mezzi più limitati per comunicare il proprio disagio

- **Capacità** dei care giver di **riconoscere** cambiamenti nella pelle, nel comportamento, nel pianto inconsolabile, insonnia.
- La **limitata capacità verbale** di un bambino porta a non essere sicuri che la medicina abbia avuto effetto

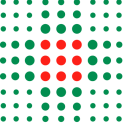


Importanza di fornire **chiare indicazioni su come monitorare il bambino** in seguito all'uso di un farmaco



Difficoltà di individuare ADR ➔ basso numero di segnalazioni





La conoscenza delle ADR in relazione alle malattie ed ai comportamenti specifici per una certa età sono limitate, ostacolandone il loro riconoscimento



**Es.**

**Si può non associare una tendenza al suicidio in un teenager ad un farmaco o una eccessiva sonnolenza ad un vaccino**

Mese anno

**TINSET 2.5% gocce orali sospensione (oxatamide): aggiornamento stampati per ridurre nei bambini il rischio di sovradosaggio**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Prodotti Formenti S.r.l., in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera informarLa su alcune modifiche apportate agli stampati di Tinset 2.5% gocce orali sospensione, atte a ridurre nei bambini il rischio di sovradosaggio per errore posologico o ingestione accidentale.

Nonostante i provvedimenti già adottati, quali ad esempio la **controindicazione all'uso nei bambini di età inferiore ad 1 anno**, l'inserimento di una tabella posologica esplicativa (*Tabella 1*) e il miglioramento del sistema di apertura e chiusura del tappo a prova di bambino, sono stati segnalati con Tinset 2.5% gocce orali sospensione ulteriori casi di sovradosaggio verificatesi nei bambini per errore posologico o ingestione accidentale. Le reazioni avverse segnalate, tra cui sopore, tachicardia e allungamento dell'intervallo QT, sono state gravi e si sono manifestate a carico del sistema nervoso centrale e del cuore. Tutti i casi segnalati hanno avuto come esito la risoluzione della sintomatologia dopo sospensione del trattamento.

Si ricorda quindi che **la posologia approvata da utilizzare nei bambini di età uguale o superiore a 1 anno**, per ogni indicazione, equivale a 1 goccia ogni 2 kg di peso corporeo due volte al dì, secondo il seguente schema posologico:

Tabella 1

Peso del bambino	Numero di gocce	Quante volte al dì
12 kg	6 gocce	2 volte al dì
14 kg	7 gocce	2 volte al dì
16 kg	8 gocce	2 volte al dì
20 kg	10 gocce	2 volte al dì
24 kg	12 gocce	2 volte al dì
28 kg	14 gocce	2 volte al dì
32 kg	16 gocce	2 volte al dì
36 kg	18 gocce	2 volte al dì
40 kg	20 gocce	2 volte al dì
44 kg	22 gocce	2 volte al dì
48 kg	24 gocce	2 volte al dì

Le principali nuove modifiche agli stampati, approvate da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), consistono nell'inserimento:

- di **pittogrammi** esplicativi per la corretta apertura e chiusura del tappo a prova di bambino, accompagnato dalla frase *"Chiusura a prova di bambino: questo tipo di chiusura è studiata per rendere difficile ad un bambino l'apertura del flacone. Ricordarsi che se l'adulto non chiude il flacone in modo appropriato seguendo le istruzioni sotto riportate, il tappo non è più a prova di bambino"*
- delle seguenti **frasi**:
  - *"Per soggetti in età pediatrica di età uguale o superiore a 1 anno e con peso corporeo inferiore a 12 kg, come per soggetti in età pediatrica con peso corporeo superiore a 48 kg, consultare il medico";*
  - *"Il numero di gocce da somministrare al bambino deve essere calcolato in base al peso corporeo del bambino";*
  - *"In caso di dubbi sulla corretta dose da somministrare al bambino, chieda al suo medico o farmacista";*

Modifica stampati, chiusura child proof, ritiro di un dosaggio, controindicazione al di sotto di un anno di età, RNR



## Errore Terapeutico-Esempio Methergin

- Nel 2011 è stato ritirato dal mercato il farmaco Methergin® in gocce per os a causa di un aumento dei casi di errori terapeutici verificatisi in neonati, e segnalati dai centri antiveleni in diversi paesi europei.
- L'esposizione accidentale dei neonati, derivante dallo scambio con farmaci e/o integratori pediatrici in gocce, ha determinato vasocostrizione, sonnolenza, convulsioni, insufficienza renale e respiratoria. Sono stati riportati anche casi fatali in assenza di trattamento adeguato.

Ottobre 2014

**NUOVE IMPORTANTI INFORMAZIONI DI SICUREZZA SUL MEDICINALE BRONCOVALEAS (SALBUTAMOLO)  
SOLUZIONE DA NEBULIZZARE E RISCHIO DI ESPOSIZIONE ACCIDENTALE**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Valeas spa, in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera informarLa in merito ad alcune modifiche apportate agli stampati del medicinale **Broncovaleas 5 mg/ml, soluzione da nebulizzare – flacone da 15 ml**, contenente salbutamolo, con lo scopo di ridurre il rischio di sovradosaggio per esposizione accidentale.

Nonostante i provvedimenti già adottati, quali ad esempio l'inserimento di una tabella di correlazione posologica (milligrammi-millilitri-numero gocce) esplicativa e di una avvertenza sul rischio di sovradosaggio per errore di somministrazione, sono stati segnalati con l'uso di **Broncovaleas soluzione da nebulizzare** ulteriori casi di reazioni avverse gravi verificatesi nei bambini, anche al di sotto dei 2 anni di età, imputabili a errore posologico, via di somministrazione errata e anche a scambio di farmaco. Le reazioni avverse inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), principalmente tremori e tachicardia, sono state gravi ed hanno richiesto ospedalizzazione. Tutti i casi segnalati hanno avuto come esito la risoluzione della sintomatologia dopo sospensione del trattamento.

Pertanto l'AIFA ha limitato l'uso di Broncovaleas 5 mg/ml, soluzione da nebulizzare ai bambini di età superiore ai 2 anni.

# PROGETTO MEREAFaPS

## REGIONE EMILIA ROMAGNA 2011-2014

### Obiettivo del progetto

Analizzare gli accessi al PS attribuibili a reazioni avverse (ADR) ed eventi avversi a farmaci (ADE) in 8 Aziende sanitarie della Regione Emilia Romagna



### Obiettivi secondari

- Aumentare la sensibilità negli operatori del PS (medici ed infermieri) affinché aumentino le segnalazioni ADR/ADE provenienti da questa area
- Creare un osservatorio sulle reazioni avverse e sugli eventi avversi a farmaci che causano il ricorso alle strutture ospedaliere

# PROGETTO MEREAFaPS REGIONE EMILIA ROMAGNA 2011-2014

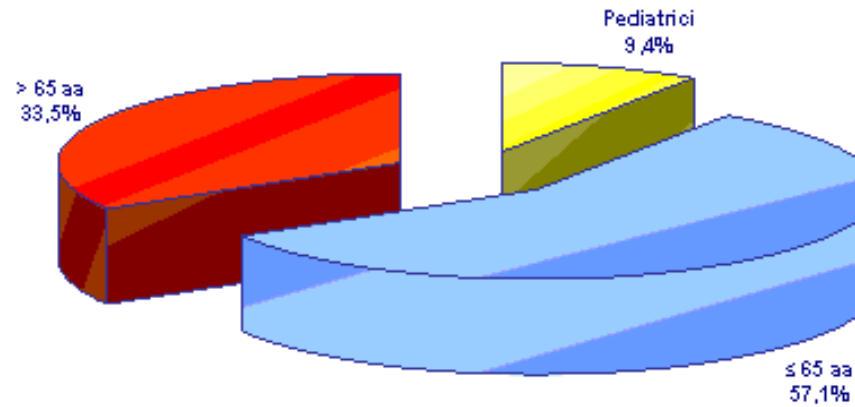
## RISULTATI ATTESI

- incremento delle segnalazioni di ADR/ADE nei PS delle Aziende coinvolte
- sensibilizzazione degli operatori sanitari in materia di farmacovigilanza



# PROGETTO MEREAFaPS REGIONE EMILIA ROMAGNA 2011-2014

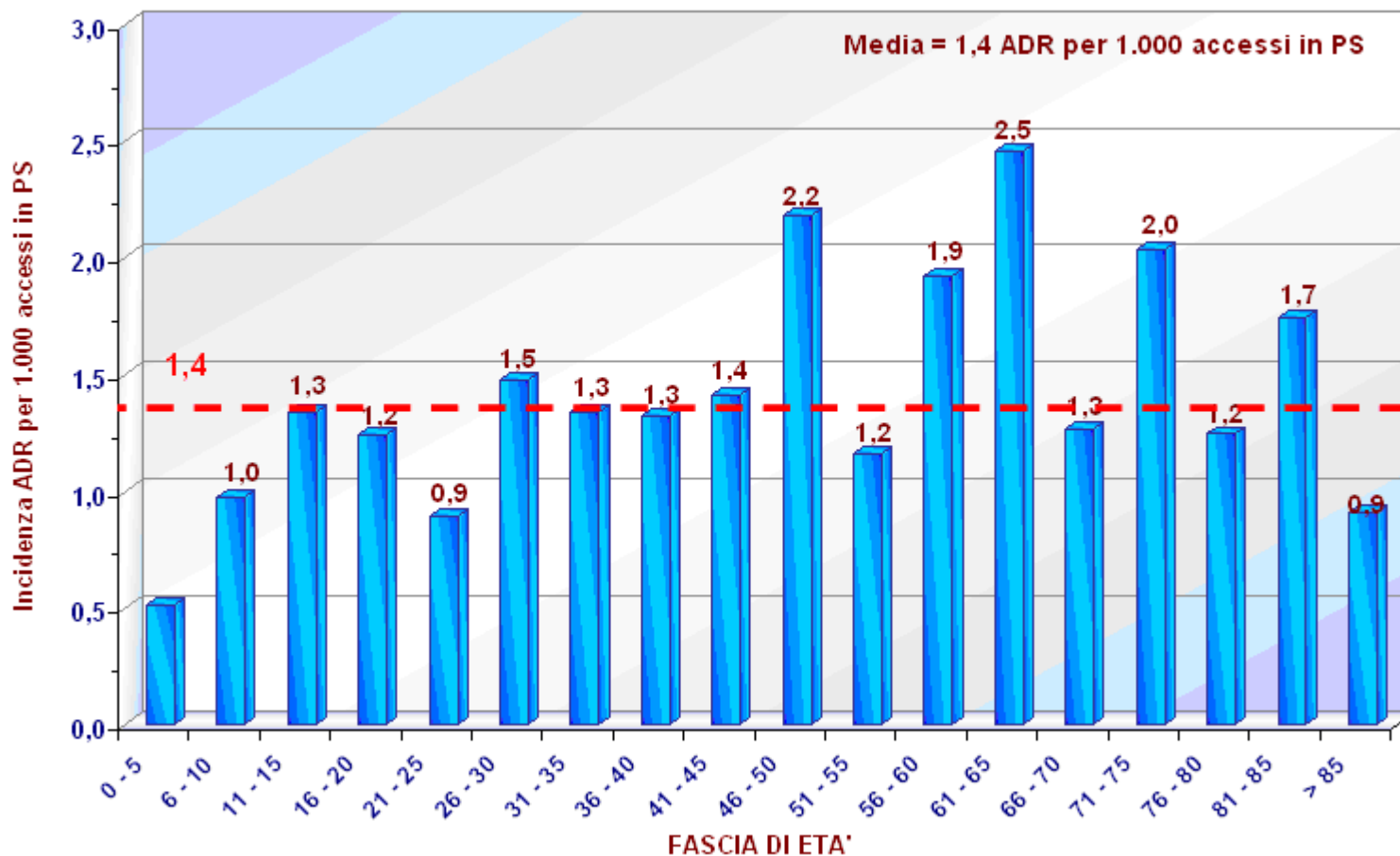
Distribuzione per età



# PROGETTO MEREAFaPS

## REGIONE EMILIA ROMAGNA 2011-2014

Incidenza ADR/ADE per 1.000 accessi in PS 2012-2013



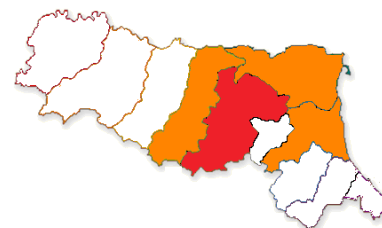


# Farmaci in area pediatrica: raccomandazioni per un uso più sicuro e sensibilizzazione alle segnalazioni di ADR

Responsabile scientifico: Prof. Filippo Bernardi (AO-U Bologna)

Azienda capofila: AO-U Bologna

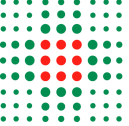
Aziende aderenti: AO-U di Ferrara, AUSL di Ferrara, AUSL di Ravenna, AO-U di Modena, IRCCS Rizzoli



## Farmaci in area pediatrica: raccomandazioni per un uso più sicuro e sensibilizzazione alle segnalazioni di ADR

- Individuare per ogni area pediatrica specialistica i farmaci off- label di uso sistematico e valutare le controindicazioni assolute
- Evidenziare carenze di evidenze scientifiche a supporto degli usi off- label correntemente impiegati e quindi anche la necessità di ulteriori studi clinici

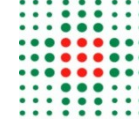
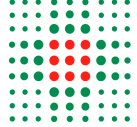
Redazione di un **prontuario pediatrico** regionale per l'uso dei farmaci in pediatria, corredato di note a supporto della prescrizione



# STRUTTURA DEL PRONTUARIO

**Il prontuario è suddiviso in 4 sezioni:**

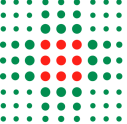
- **Introduzione**
- **Griglie di principi attivi**
  - **Descrizione sostanza/principio attivo**
  - **Forme Farmaceutiche in commercio**
  - **Indicazioni terapeutiche pediatriche suddivise in base alla fonte di letteratura**
  - **Dosaggi suddivisi per fonte di letteratura**
  - **Presenza o meno del principio attivo nel Prontuario Terapeutico Regionale**
- **Appendice**
- **Bibliografia.**



Il British National Formulary for Children (BNFC) fornisce ai medici e all'ospedale una guida per la prescrizione e la somministrazione dei farmaci per limitare gli errori terapeutici gravi

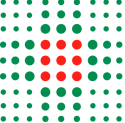


edizione curata dall'istituto di ricerca Farmacologica Mario Negri, tratto da Medicines for children, formulario terapeutico pediatrico edito dal Royal College of Paediatrics and Child Health inviata nel 2003 in 600.000 copie a medici, farmacisti ed infermieri



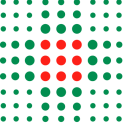
# APPARATO GASTROINTESTINALE

DESCRIZIONE SOSTANZA/PA	FF	DU	VIA SOM M	INDICAZIONI AUTORIZZATE	EVIDENZE A SUPPORTO DELL'USO IN PEDIATRIA			PTR
				RCP	L. 648	BHF 2011-2012	ALTRE EVIDENZE	
OMEPRAZOLO	CPS	10MG, 20MG	OS	<p><b>CPS:</b> pz &gt; 1 anno e ≥ 10 kg: Esofagite da reflusso, Trattamento sintomatico della pirosi e del rigurgito acido nella malattia da reflusso gastroesofageo. Pz &gt; 4 anni: Trattamento dell'ulcera duodenale causata da H. pylori, in associazione a terapia antibiotica</p>		<p><b>CPS:</b> Tutte le fasce d'età: GERD, Dispepsia acido-relata, trattamento dell'ulcera gastrica e duodenale, incluse quelle complicate da terapia con FANS, profilassi del reflusso acido, sindrome di Zollinger-Ellison, malassorbimento dei grassi nonostante terapia sostitutiva con enzimi pancreatici nella fibrosi cistica. <b>CPS:</b> da 1 anno in su: Eradicazione dell'<i>Helicobacter pylori</i> (in combinazione con antibatterici). <b>F:</b> da un mese in su: GERD, Dispepsia acido-relata, trattamento dell'ulcera gastrica e duodenale, incluse quelle complicate da terapia con FANS, profilassi del reflusso acido, sindrome di Zollinger-Ellison, malassorbimento dei grassi nonostante terapia sostitutiva con enzimi pancreatici nella fibrosi cistica.</p>		SI
	F	40 MG	EV					
<b>DOSAGGI</b>								
<b>RCP</b>	<p><b>CPS:</b> Trattamento dell'esofagite da reflusso. Trattamento sintomatico della pirosi e del rigurgito acido nella malattia da reflusso gastro-esofageo. Trattamento dell'esofagite da reflusso. Trattamento sintomatico della pirosi e del rigurgito acido nella malattia da reflusso gastro-esofageo. Pz &gt; 1 anno e 10-20Kg: 10-20mg una volta al giorno. Pz &gt; 2 anni e con peso &gt; 20kg: 20-40 mg una volta al giorno per 4-8 sett nell'esofagite, 2-4 sett nella pirosi e nella malattia da reflusso. Ulcera duodenale da H.pylori: pz. 15-30Kg: 10mg die, pz&gt; 30kg: 20mg 2v/die</p>							
<b>L. 648</b>								
<b>BHF 2011-2012</b>	<p><b>CPS:</b> GERD, Dispepsia acido-relata, trattamento dell'ulcera gastrica e duodenale, incluse quelle complicate da terapia con FANS, profilassi del reflusso acido, sindrome di Zollinger-Ellison, malassorbimento dei grassi nonostante terapia sostitutiva con enzimi pancreatici nella fibrosi cistica: Neonati: 700 microgrammi/kg una volta al giorno, incrementando a 1.4 mg/kg se necessario dopo 7-14 giorni; Pz 1 mese-2 anni: 700 microgrammi/kg una volta al giorno, incrementando se necessario a 3 mg/kg (max 20 mg) una volta al giorno, Bambini con peso 10-20 kg: 10 mg una volta die incrementando se necessario a 20 mg una volta die. Bambini con peso superiore ai 20 kg 20 mg una v al giorno, aumentando se necessario a 40 mg die (nelle esofagiti ulcerative severe). Eradicazione dell'<i>Helicobacter pylori</i> (in combinazione con antibatterici): Bambini 1-12 anni: 1-2 mg/kg (max. 40 mg) una v/die. Bambini 12-18 anni: 40 mg/ Eradicazione H.pylori: 1-12 anni: 1-2mg/Kg(max40mg) una volta die, 12-18 anni: 40 mg 1 volta die. <b>F:</b> GERD, Dispepsia acido-relata, trattamento dell'ulcera gastrica e duodenale, incluse quelle complicate da terapia con FANS, profilassi del reflusso acido, sindrome di Zollinger-Ellison, malassorbimento dei grassi nonostante terapia sostitutiva con enzimi pancreatici nella fibrosi cistica: Bambini 1 mese-12 anni inizialmente</p>							
<b>ALTRE EVIDENZE</b>								



# ANTIBIOTICI

DESCRIZIONE SOSTANZA/PA	FF	DU	VIA SOM M	INDICAZIONI AUTORIZZATE	EVIDENZE A SUPPORTO DELL'USO IN PEDIATRIA			PTR
				RCP	L. 648	BHF 2011-2012	ALTRE EVIDENZE	
ERITROMICINA	CPR	200MG, 600MG, 250MG	OS	<p>Streptococcus pyogenes : infezioni delle vie respiratorie superiori ed inferiori, della cute e dei tessuti molli.</p> <p>Streptococchi alfa emolitici: profilassi a breve termine dell'endocardite batterica prima di interventi odontoiatrici od altri atti operatori in pazienti con anamnesi di febbre reumatica o malattia cardiaca congenita.</p> <p>Staphilococcus aureus : infezioni acute della pelle e dei tessuti molli. Diplococcus pneumoniae : infezioni delle vie respiratorie superiori e delle vie respiratorie inferiori. Mycoplasma pneumoniae: trattamento della polmonite primaria atipica. Treponema pallidum: trattamento sifilide primaria in pazienti allergici alle penicilline.</p> <p>Corynebacterium diphtheriae e C. minutissimum : come coadiuvante della antitossina al fine di prevenire la creazione di portatori e per la eliminazione dell'organismo nei portatori stessi. Nel trattamento dell'Peritrasma.</p> <p>Trattamento infezioni da Listeria monocytogenes.</p> <p>Bordetella pertussis, Malattia dei Legionari, Clamidia Trachomatis : Trattamento congiuntiviti nei neonati, polmoniti nell'infanzia</p>		<p>Infezioni suscettibili in pz. allergici alle penicilline, enteriti da campylobacter, infezioni del tratto respiratorio, della pelle, oftalmia da clamidia, profilassi e trattamento della pertosse; clamidia genitale non completata, uretrite non gonococcica, malattia pelvica infiammatoria, malattia di Lyme, profilassi contro infezioni pneumococciche, acne vulgaris, profilassi difteria, prevenzione infezione streptococco A</p>		
	GRAN	10%, 0,1%, 2,5%, 4%						
	BS	500MG, 1G						
	F	100MG/2ML	IM					
	F	1G/20ML, 500MG/10ML	IM/EV					
<b>DOSAGGI</b>								
<b>RCP</b>	<p><b>OS:</b> Lattanti (2-6 kg): GRAN 0,1%: 50 MG/KG/die in tre somministrazioni. Bambini (6-30 KG): GRAN 10%: 50 MG/KG/die in tre somministrazioni; Pz. 3-12 anni: CPR MAST 200 MG: 1 CPR ogni 12 KG di peso 3 volte al di; GRAN 500MG: 1 BUS 3 volte al di. <b>EV:</b> Pz.&lt; 12 anni: 15 - 50 MG/KG suddivisi in più somministrazioni al giorno.</p>							
<b>L. 648</b>								
<b>BHF 2011-2012</b>	<p>Infezioni suscettibili in Pz. allergici alle penicilline:OS: Neoneti: 12.5 MG/KG ogni 6 H. Pz. 1 mese-2 anni: 125 MG 4 vv die; Pz. 2-8 anni: 250 MG 4 vv die. Pz. 8-18 anni: 250-500 MG 4 vv die, la dose può essere raddoppiata nelle infezioni gravi. EV: Neonati: 10-12.5 MG/KG ogni 6 H. Pz. 1 mese-18 anni: 12.5 MG/KG (max. 1 g) ogni 6H. Sifilide iniziale: OS: Pz. 12-18 anni: 500 MG 4 vv/die per 14 giorni. Clamidia genitale e urtrite e malattie infiammatorie pelviche: OS: Pz. 1 mese-2 anni: 12.5 MG/KG 4 vv die per 14 gg. Pz. 2-12 anni: 250MG 2vv die. Pz. 12-18 anni: 500 MG 2vv die la durata di terapia è 14 gg. Malattia di Lyme: OS: Pz. 1 mese-18 anni: 12.5 mg/kg (max. 500 mg) 4 vv die per 14-21 giorni. Profilassi infezioni pneumococciche: Pz. 1 mese-2 anni: 125 mg 2vv die. Pz. 2-8 anni: 250 mg 2vv die. Pz. 8-18 anni: 500 mg 2vv die. Profilassi difteria: Pz. 1 mese-2 anni: 125 mg ogni 6H, Pz. 2-8 anni: 250 mg ogni 6 H. Pz. 8-18 anni: 500 mg ogni 6H la terapia va continuata per 7 giorni. Prevenzione dell'infezione da streptococco A in Pz. allergici alle penicilline: Pz.1 mese-2 anni: 125 mg ogni 6H. Pz. 2-8 anni: 250 MG ogni 6H. Pz. 8-18 anni: 250-500 mg ogni 6H la terapia va continuata per 10 giorni. Prevenzione della febbre reumatica: Pz. 1 mese-2 anni: 125 mg Pz. 2-18 anni:250 mg 2 vv die</p>							
<b>ALTRE EVIDENZE</b>								

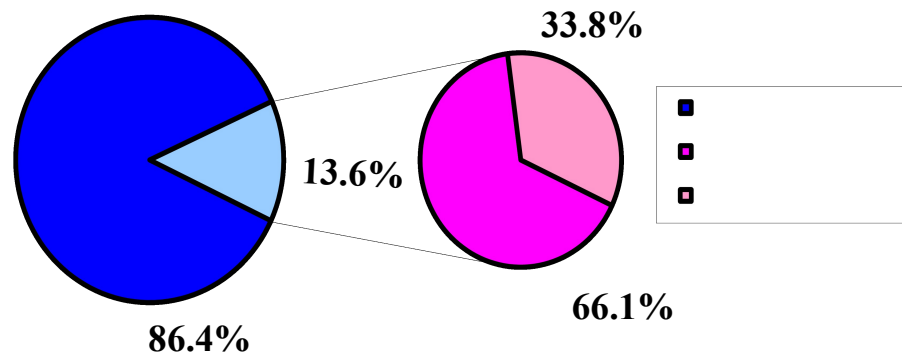
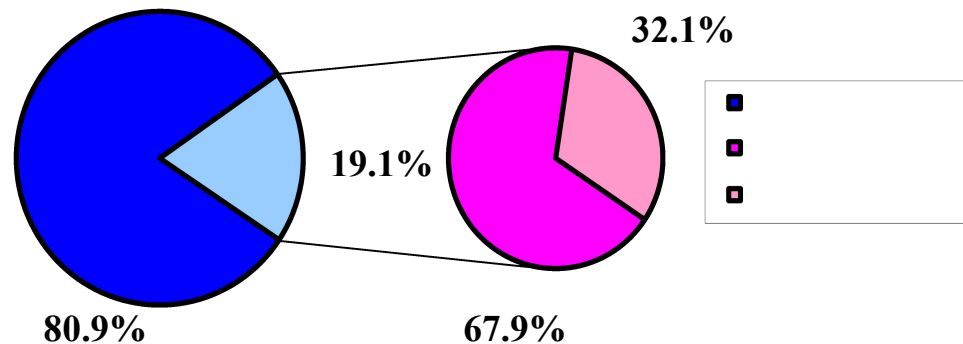


# Andamento segnalazioni pediatriche anno 2013

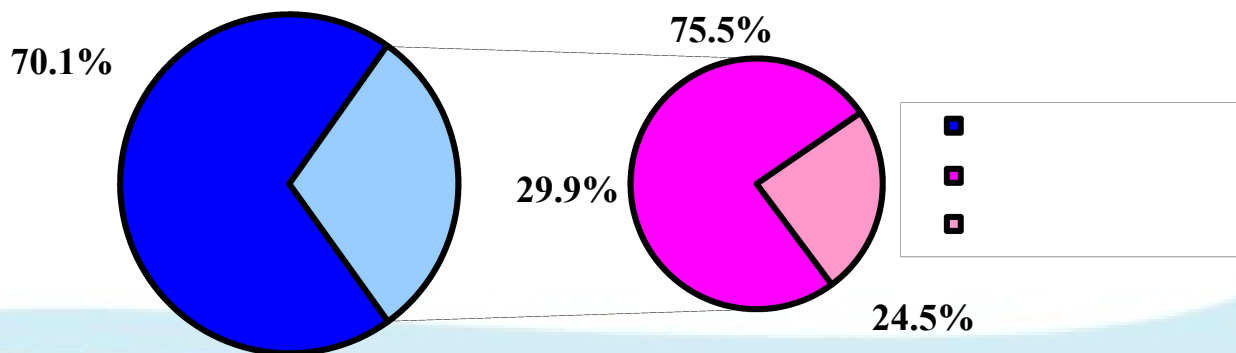
## Italia

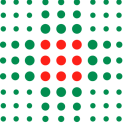
2013

## Emilia Romagna



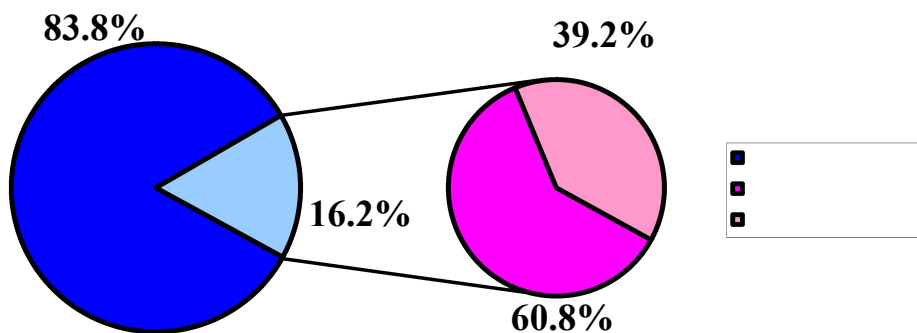
## Ferrara



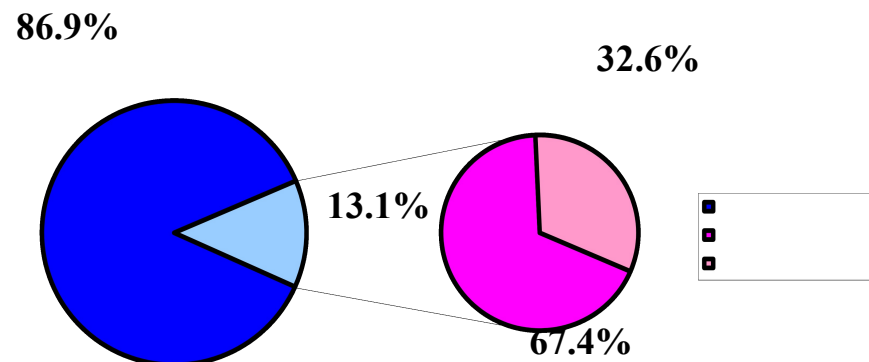


# Andamento segnalazioni pediatriche anno 2014

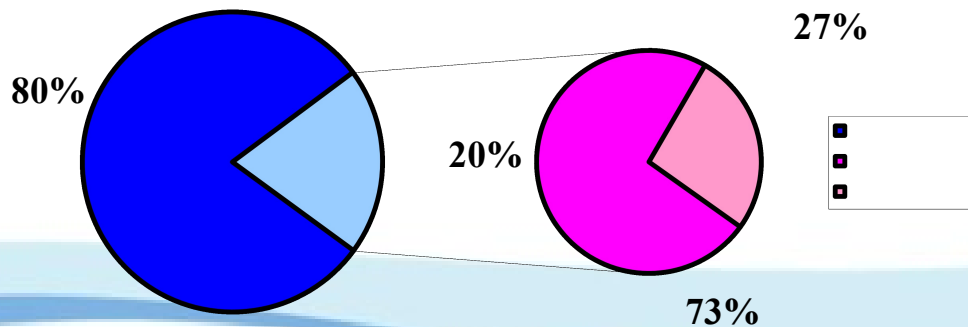
## Italia



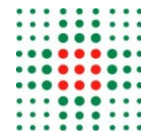
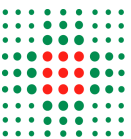
## Emilia Romagna



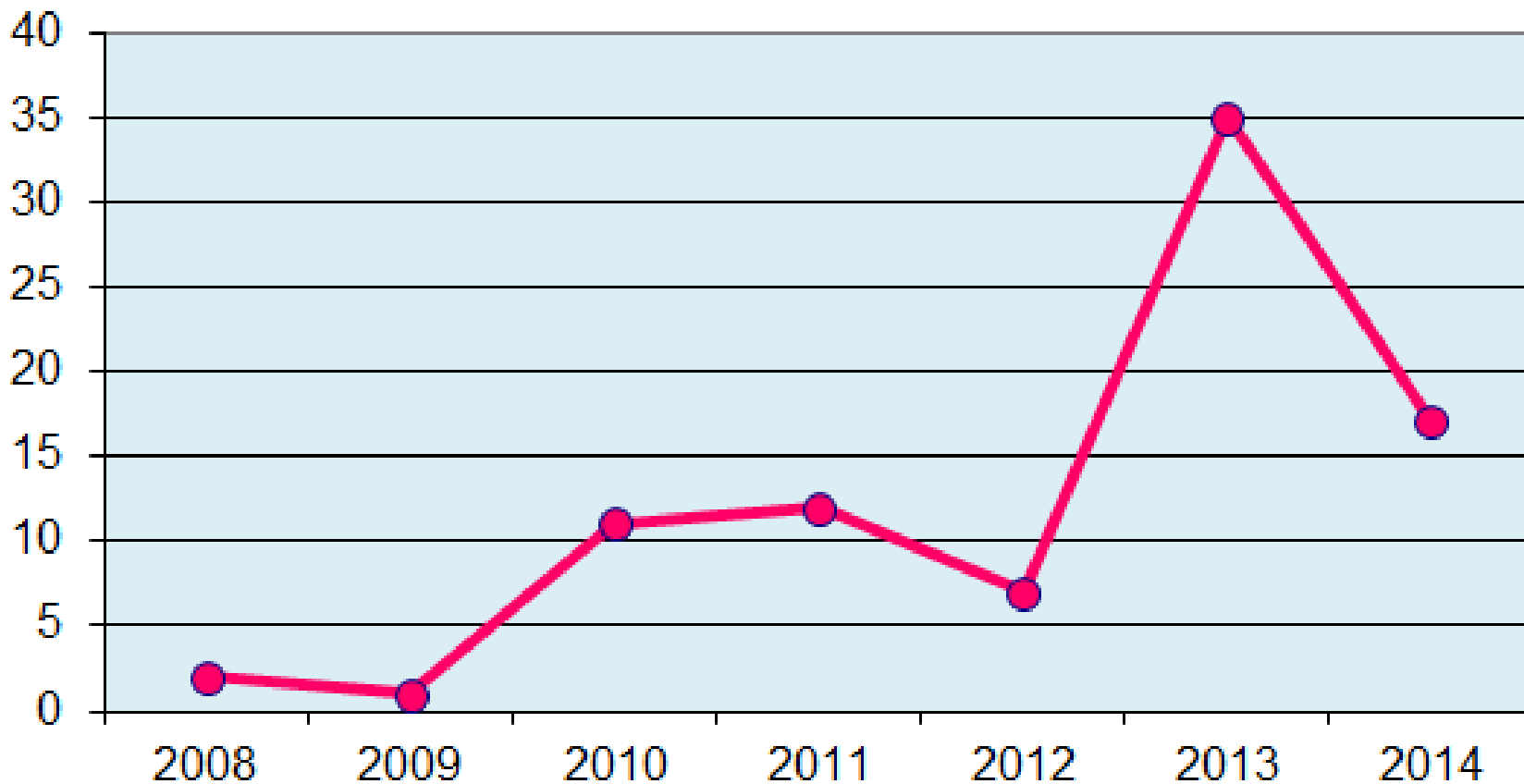
## Ferrara

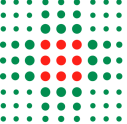






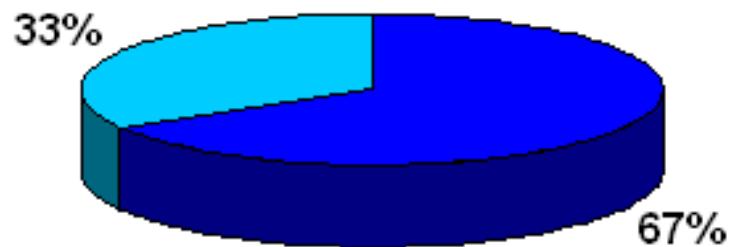
# SEGNALAZIONI PEDIATRICHE A FARMACI nella provincia di Ferrara



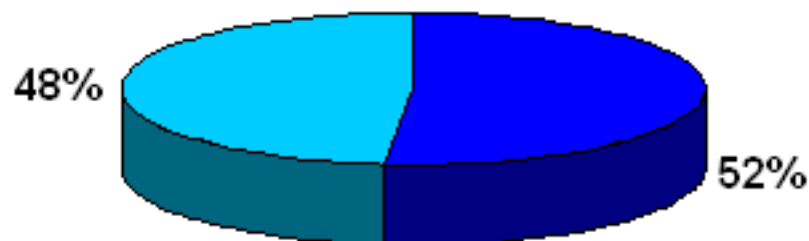


# SEGNALAZIONI PEDIATRICHE nella provincia di Ferrara

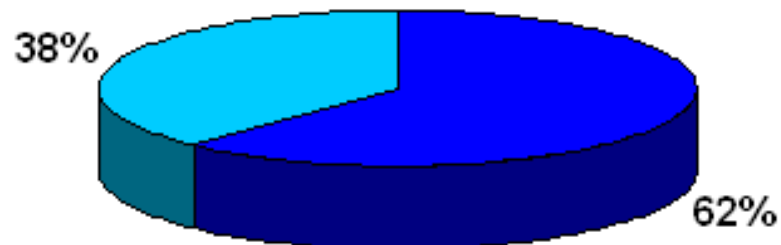
Anno 2012



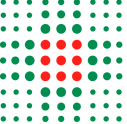
Anno 2013



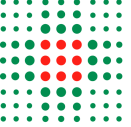
Anno 2014



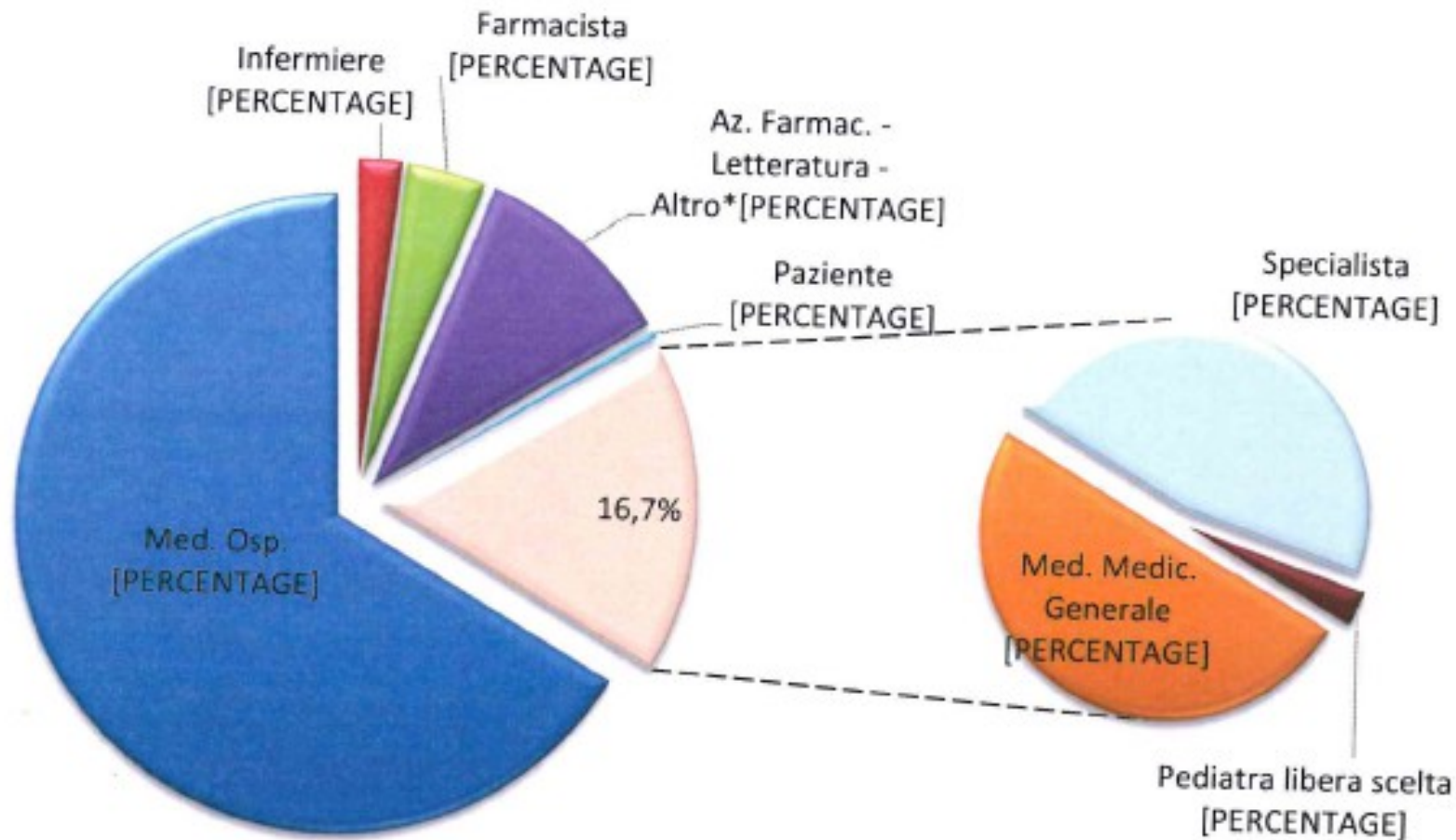
- Progetto FV attiva
- Segnalazione spontanea

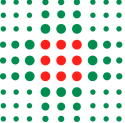


ANNO	PRINCIPI ATTIVI MAGGIORMENTE SEGNALATI et� pediatrica	NUMERO SEGNALA ZIONI	GRAVI	TIPO DI REAZIONE GRAVE	TOTALE SEGNALAZIONI PEDIATRICHE A FARMACI
2008	<b>Amoxicillina</b>	1	1	Reazione anafilattica, respiro corto, ostruzione nasale, orticaria diffusa	2
	Ibuprofene	1	1	Edema al labbro	
2009	Nimesulide	1	1	Dispnea, orticaria	1
2010	Meflochina	2	2	Anemia aggravata, malaria, Falciparum malaria (malaria terziana)	6
	Ceftriaxone	2	0		
2011	<b>Amoxicillina</b>	2	0		15
	Ampicillina	2	2	Angioedema, shock, tosse, arrossamento, ipotensione, tachicardia	
2012	<b>Amoxicillina</b>	1	0		7
2013	<b>Amoxicillina</b>	6	1	Eczema	45
	Ibuprofene	5	1	Vomito con fondi di caff�	
2014	<b>Amoxicillina</b>	3	0		18
	Ketoprofene	3	1	Dispnea, edema alla palpebra, prurito, eruzione maculo-papulare	

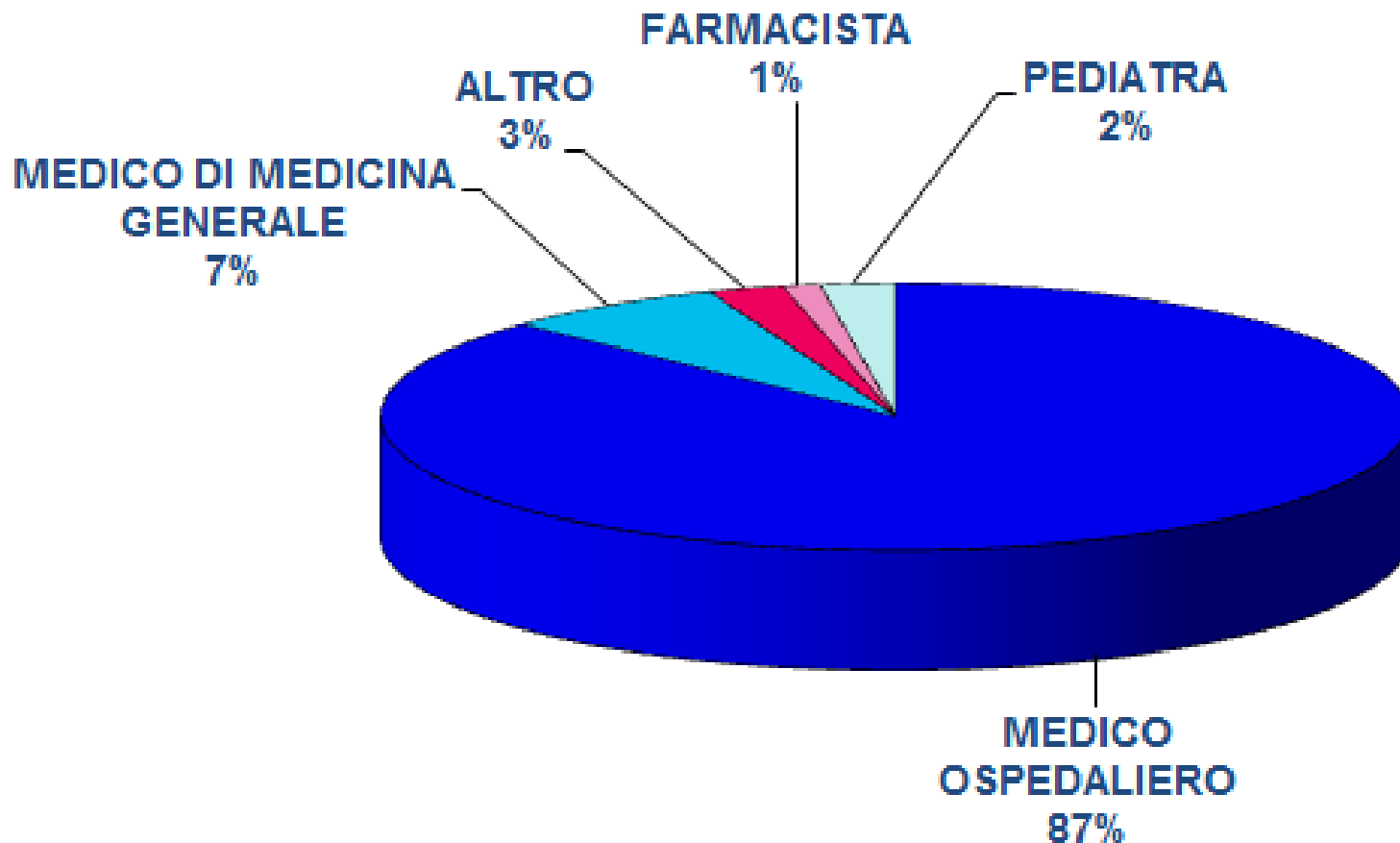


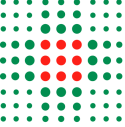
# SEGNALAZIONI 2013 RER per FONTE





# DISTRIBUZIONE SEGNALATORI DI ADR A FARMACI IN ETA' PEDIATRICA nella provincia di Ferrara, anni 2008-2014





# PRINCIPALI CAUSE DI UNDERREPORTING

1. Mancanza di compliance nel segnalare ADR
2. Sottostima della frequenza di ADR



**Impatto negativo sul sistema di analisi dei segnali**

3. Mancata segnalazione di ADR non gravi che non comportano un life-threatening del paziente
4. Mancanza di tempo, altre priorità assistenziali
5. Incertezza sul nesso di causalità della ADR
6. Difficoltà nell'accesso/compilazione della scheda
7. Mancanza di conoscenza della farmacovigilanza
8. Le famiglie preferiscono, in presenza di ADR soprattutto per farmaci da autosomministrazione, far riferimento al PS.

Pharmacovigilance knowledge in family paediatricians. A survey study in Italy

Paolo Pellegrino<sup>a,1</sup>, Carla Carnovale<sup>a,1</sup>, Dario Cattaneo<sup>a</sup>, Valentina Perrone<sup>a</sup>, Stefania Antoniazzi<sup>a</sup>, Marco Pozzi<sup>b</sup>, Ettore Napoleone<sup>c</sup>, Maria Rosaria Filograna<sup>c</sup>, Emilio Clementi<sup>a,b,\*\*</sup>, Sonia Radice<sup>a,\*</sup>

**Obiettivo:**

Valutare lo stato di conoscenza e di attitudine dei pediatri di famiglia in farmacovigilanza

**Metodo:**

Questionario accessibile dal sito web della FIMP, compilato su base volontaria con l'obiettivo di valutare la conoscenza complessiva in tema di farmacovigilanza, la compliance nel riportare le ADR, la percezione di necessità di informazioni in farmacovigilanza

## Risultati:

8,64% dei PLS hanno compilato il questionario

**Table 3**

FP correct answers in the survey, divided by question.

Questions	Mean	95% CI <sup>*</sup>	
Definition of pharmacovigilance	78%	73%	82%
Definition of adverse drug event	22%	12%	31%
Definition of adverse drug reaction	97%	94%	98%
Definition of phytovigilance	90%	85%	94%
Definition of spontaneous ADR report	53%	46%	62%
Reporting of ADR due to vaccine	71%	62%	80%
Reporting of ADR due to high monitoring drug	93%	90%	96%
Is there a difference between ADR in child and adults?	93%	90%	96%
Definition of iatrogenic illness	86%	80%	91%
Most frequent class of drug associated with ADR in child	59%	49%	68%
Selection of outcomes in paediatric clinical trials	93%	90%	96%

<sup>\*</sup> Distribution for different regions.



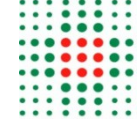
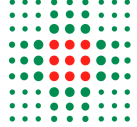
# Farmacovigilanza in area pediatrica: sensibilizzazione alla segnalazione di ADR

## Obiettivo:

Incentivare la segnalazione da parte dei Pediatri, creando una rete di segnalatori pediatrici

## Fasi:

1. Formazione PLS e Pediatria di Comunità sull'importanza della segnalazione di ADR
2. Istituzione di una rete di segnalatori pediatrici
3. Invio newsletter mensile con una selezione delle principali notizie di safety presenti in letteratura di interesse pediatrico.
4. Invio di un'informazione di ritorno con analisi di letteratura in merito alla ADR segnalata e dati di segnalazione da parte delle principali banche dati di segnalazione.  
Tale informazione di ritorno verrà inviata anonimizzata anche a tutti gli altri pediatri delle rete.



**Il pediatra che segnala la reazione avversa di un suo piccolo paziente fa l'interesse del suo e anche di tutti i piccoli pazienti che potrebbero trovarsi nella medesima situazione.**

**Mauro Venegoni**

