

FARMACOVIGILANZA IN PEDIATRIA

CON IL PATROCINIO DI



CON IL CONTRIBUTO DI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DEL MOLISE

ORE 8.30-9.00

Iscrizione dei partecipanti ed apertura del convegno

Saluti

Prof. Giovanni Cannata

Magnifico Rettore dell'Università degli Studi del Molise

Prof. Giovannangelo Oriani

Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia

I SESSIONE

MODERATORI

Prof. Giorgio De Ritis

Dr.ssa Cinzia Portolan

ORE 9.00-9.30

Peculiarità farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'età pediatrica

Prof. Maurizio Tagliatela

ORE 9.30-10.00

Le Reazioni Avverse in Pediatria e la Farmacovigilanza pediatrica

Prof. Gianfranco Di Renzo

ORE 10.00-10.30

L'under reporting in pediatria

Dr. Ettore Napoleone

II SESSIONE

MODERATORI

Dr. Enzo Di Blasio

Dr. Mario Cicchetti

ORE 11.00-11.30

L'uso off-label dei farmaci in pediatria

Prof.ssa Adriana Ceci

ORE 11.30-12.00

Il ruolo dell'azienda farmaceutica nella sperimentazione clinica in pediatria

Dr. Carlo A. Rizzi

ORE 12.00-12.30

Farmacovigilanza e Pronto Soccorso

Dr. Salvatore Renna

ORE 12.30-13.00

Discussione



III SESSIONE

MODERATORI

Dr. Ettore Napoleone

Dr.ssa Angela Carrino

ORE 14.30-15.00

Nuovo Regolamento Europeo per i farmaci pediatrici

Prof.ssa Adriana Ceci

ORE 15.00-15.30

Struttura e funzionamento della rete di Farmacovigilanza in Sicilia

Dr. Francesco Salvo

ORE 15.30-17.00

Discussione - Questionario - Conclusioni

PAEDIATRIC ADVERSE DRUG REACTION REPORTING: UNDERSTANDING AND FUTURE DIRECTIONS

Can J Clin Pharmacol Vol 14(1) Winter 2007:e45-e57; February 12, 2007
©2007 Canadian Society for Clinical Pharmacology. All rights reserved.

Nel gennaio 2004, il Pharmaceutical Outcomes and Policy Innovations Programme (POPi) ed il Children's and Women's Health Centre of British Columbia, in associazione con il Canadian Pediatric Surveillance Program (CPSP) e l'Health Canada hanno iniziato un programma attivo di **sorveglianza delle ADR gravi e potenzialmente fatali nei bambini.**

E' stata eseguita un'analisi retrospettiva su 1193 dei 1305 report di sospette ADR gravi, in pazienti di età < 19 anni, pervenute tra il 31 gennaio 1998 ed il 31 maggio 2002, attraverso segnalazioni spontanee da parte di medici, farmacisti ed altri operatori sanitari, pazienti e dalle ditte produttrici inviate all'Health Canada (il Dipartimento Federale che si occupa della salute pubblica).

Tabella 1. Numero di ADR riportate per età ed anno (Dal 1 gennaio 1998 al 31 marzo 2002)

Età del bambino	Anno del report					Totale
	1998	1999	2000	2001	2002*	
< 1 anno	37	34	37	19	15	142
1-3 anni	22	22	22	42	3	111
3-6 anni	3	2	4	7	1	17
6-13 anni	38	33	68	49	25	213
13-19 anni	124	131	193	181	70	699
Età ignota	1	2	4	3	1	11
Totale	225	224	328	301	115	119

Numero di farmaci coinvolti in ciascun ADR

# of Suspected Drugs Reported	# of ADR Reports
1	1198
2	77
3	14
4	3
6	1
TOTAL	1193

² Adverse Drug Reaction

Tabella 2. Farmaci più frequentemente (numero report) associati a sospette ADR

Farmaci coinvolti	N°
Isotretinoina	56
Paroxetina	42
Metilfenidato	41
Amoxicillina	40
Acido valproico	32
Bupropione	26
Carbamazepina, Fexofenadina	25
Claritromicina, Paracetamolo	19
Risperidone	18
Sulfmetoxazolo, Trimetoprim	16
Ac. Clavulanico, Cefaclor, Medrossiprogesterone	15

Esiti delle ADR gravi

Outcome	1998	1999	2000	2001	2002*	TOTAL
Undefined (No value in database)	5	0	0	0	0	5
Died - drug may be contributory	6	7	15	7	2	37
Died - unrelated to drug	1	2	2	0	1	6
Died due to adverse reaction	1	2	1	0	0	4
Not yet recovered	27	18	20	39	10	114
Recovered with sequelae	6	1	3	4	0	14
Recovered without sequelae	54	45	71	77	30	277
Unknown	36	38	61	93	41	264
TOTAL	136	113	173	220	84	726

ADR gravi dovute ad interazioni tra farmaci

Age (years)/Gender	Outcome at Time of Report	Interaction Drugs
15/ M	Not yet recovered	clarithromycin/digoxin
10/ F	Died drug may be contributory	amitriptyline/cambamazepine/morphine/gabapentin
11/ F	Recovered without sequelae	pethidine/pentobarbital
10/ unknown	Unknown	clarithromycin/tacrolimus
16/ F	Recovered without sequelae	venlafaxine/St Johns Wort
17/ M	Died drug may be contributory	carbamazepine/lamotrigine
17/ F	Died drug may be contributory	hydromorphone/gabapentin/ olanzapine
18/ M	Died drug may be contributory	propofol/itraconazole

CONCLUSIONI

- I dati presenti nel database non sono verificati scientificamente ed il rapporto di causalità del farmaco nell'ADR non è accertato per una grande parte dei report.
- La qualità delle informazioni è scarsa per la mancanza di parametri determinanti: in più della metà report non è specificata la dose o la frequenza delle somministrazioni, il dosaggio della forma farmaceutica o la relazione temporale tra assunzione del farmaco ed insorgenza. Solo il 27% (12 su 44) è risultato completo.
- Solo durante il 2001 in Canada, per i 5 principi attivi maggiormente implicati nell'insorgenza di ADR, è stato acquistato per uso pediatrico un elevato numero di confezioni: 3.551 per l'isotretinoina, 2.683 per la paroxetina, 7.945 per il metilfenidato, 193.089 per l'amoxicillina e 352 per l'acido valproico, per cui non può essere effettuata un'accurata stima del numero e dell'incidenza degli eventi avversi.
- Spesso nei report sono sospettati, quale causa dell'ADR, più farmaci o un uso concomitante di questi o un'interazione farmacologica.
- La terminologia delle RAF aggrega termini diversi tra loro. Sintomi quali ansietà, ideazione suicida e depressione, sono classificati insieme con il termine "disturbi psichiatrici".

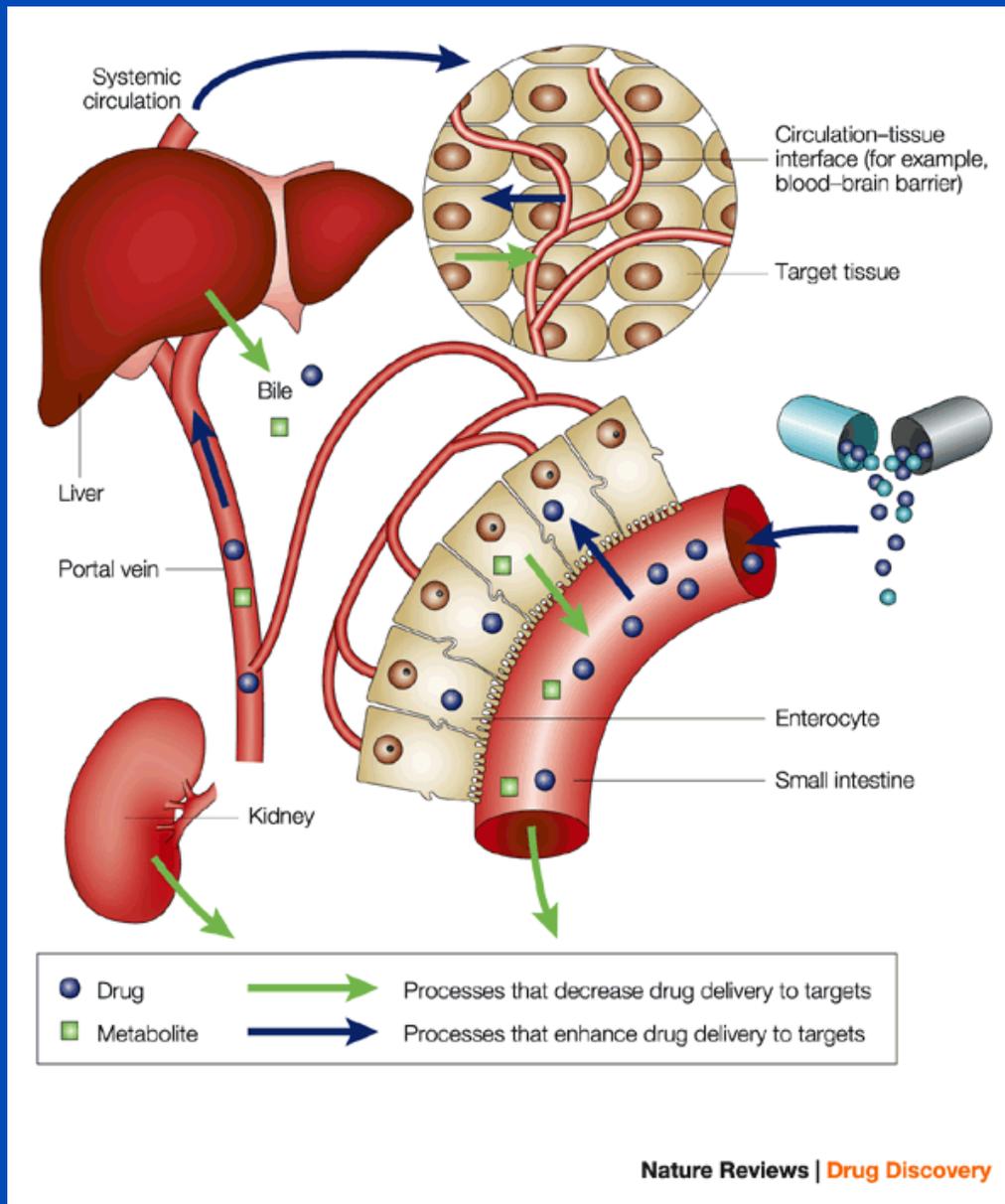
PRINCIPI FARMACOLOGICI IMPORTANTI DI TERAPIA IN ETÀ PEDIATRICA

- La risposta ai farmaci è influenzata dall'età e dal rapido accrescimento, particolarmente nel periodo neonatale
- Le differenze farmacocinetiche, comunque più studiate, sembrano più rilevanti rispetto alle farmacodinamiche
- Mancano forme farmaceutiche appropriate
- Sono scarsi i dati sui regimi posologici acuti
- Assorbimento, legame a proteine plasmatiche, ed escrezione possono essere diversi nel bambino
- Le reazioni avverse ai farmaci (ADR) nei bambini sono diverse da quelle degli adulti
- Sono possibili "finestre di vulnerabilità" correlate all'età
- Il regime posologico dovrebbe essere il più semplice possibile relativamente alla dose, alla via di somministrazione, alla forma farmaceutica, ed alla durata della terapia

CLASSIFICAZIONE PER ETA' DEI PAZIENTI PEDIATRICI

Denomination	Postnatal age
Preterm newborn infants	
Term newborn infants	0–27 days
Infants and toddlers	28 days to 23 months
Children	2–11 years
Adolescents	12 to 16–18 years (dependent on region)

LA RISPOSTA AL FARMACO



➤ **Farmacocinetica**
Assorbimento
Distribuzione
Metabolismo
Escrezione
(ADME)

➤ **Farmacodinamica**
“drug target”

ASSORBIMENTO

La velocità di ASSORBIMENTO è correlata all'età:
più lenta nel neonato < infante < bambino ≤ adulto

Vie di somministrazione

ENTERALE:

- **Bassa motilità gastrica (↑ l'assorbimento)**
- **Accelerato tempo di transito intestinale (evitare le formulazioni a rilascio ritardato)**
- **Reflusso gastro esofageo che determina ↓ l'assorbimento**
- **Bassa produzione di acido cloridrico (si normalizza a 3 anni):**
 - ↑ l'assorbimento delle penicilline acido-labili per os
 - ↓ l'assorbimento del fenobarbital, della fenitoina e della rifampicina per os
 - Buon assorbimento di carbamazepina, digossina e diazepam per os
 - Effetto di I° passaggio è maggiore nei bambini che nell'adulto

ASSORBIMENTO

INTRAMUSCOLO:

Ipotermia, ridotta perfusione, ridotta massa muscolare alterano l'assorbimento

Da evitare nel neonato per possibili danni al nervo sciatico

ENDOVENOSA:

Biodisponibilità 100%, pericolosa nel neonato

TRANSCUTANEA:

È facilitata dal ridotto spessore dello strato corneo dell'epidermide, dal maggiore rapporto superficie/peso, e dalla migliore idratazione

RETTALE:

Non mostra differenze rispetto all'adulto. La più usata nel neonato per la somministrazione di: Antiemetici, antipiretici (paracetamolo), ipnosedativi (cloralio idrato), anticonvulsivanti (diazepam) e oppiacei (idromorfone)

BIODISPONIBILITÀ DI ALCUNI FARMACI NEL NEONATO RISPETTO ALL'ADULTO

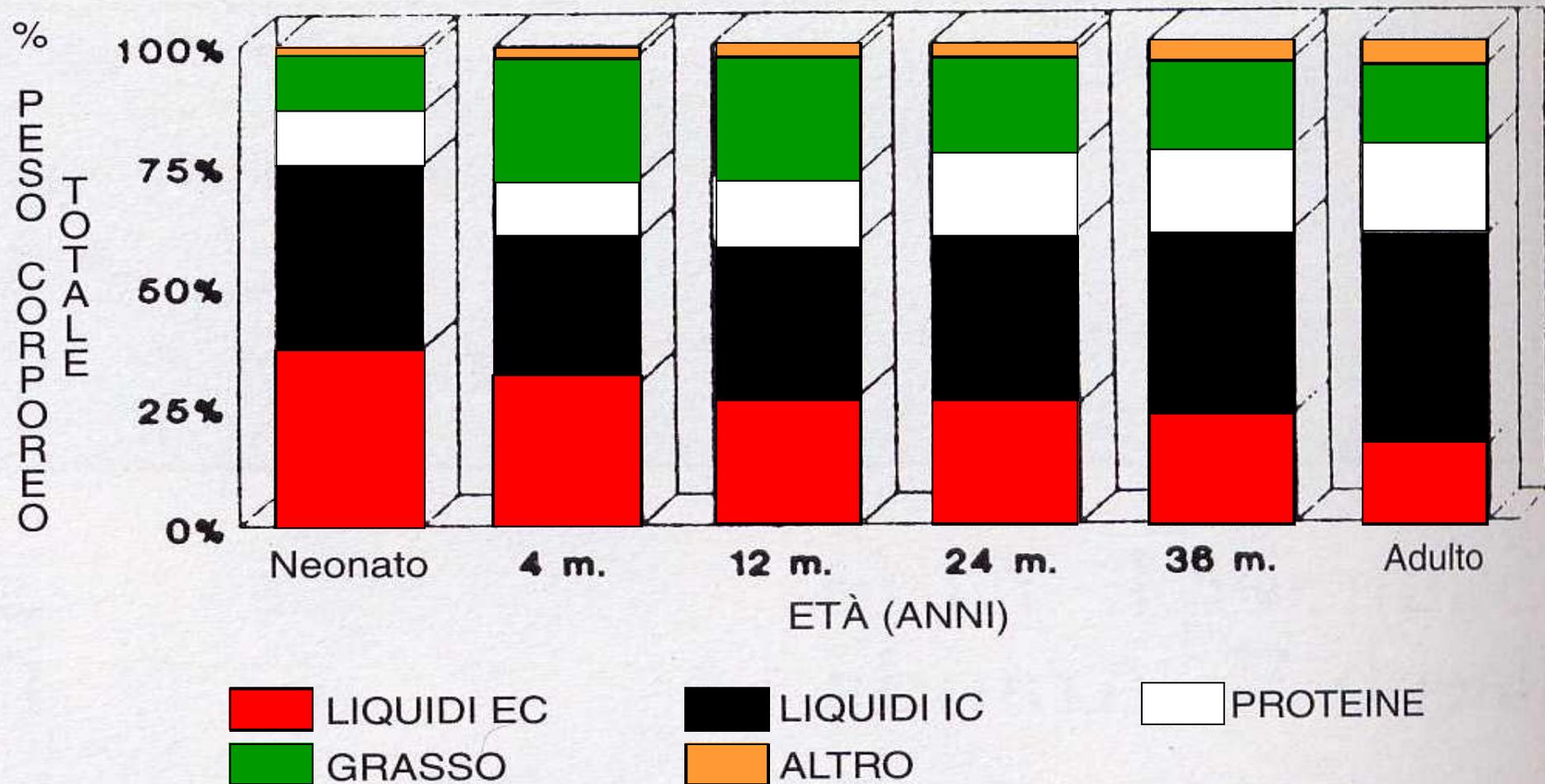
Farmaco	Assorbimento orale
 Acetaminofene	Diminuito
 Ampicillina	Aumentato
Diazepam	Normale
Digossina	Normale
 Fenobarbital	Diminuito
 Fenitoina	Diminuito
 Penicillina G	Aumentato
Sulfonamidici	Normale

MODIFICHE DELLA DISTRIBUZIONE IN ETÀ PEDIATRICA

La distribuzione di un Farmaco dipende da:

- Flusso ematico
- pH
- **Composizione dei liquidi corporei**
- Proprietà chimico-fisiche del farmaco
- **Legame farmaco-proteina**
- Permeabilità della barriera ematoencefalica ed intestinale.

VARIAZIONI NELLA COMPOSIZIONE DEI DIVERSI COMPARTIMENTI DELL'ORGANISMO IN RELAZIONE ALL'ETÀ



VOLUME DI FLUIDI EXTRACELLULARI E ACQUA CORPOREA TOTALE COME % DEL PESO CORPOREO

ETÀ	ACQUA CORPOREA TOTALE %	FLUIDO EXTRACELLULARI %
Neonato prematuro	85	50
Neonato a termine	75	45
3 mesi	75	30
1 anno	60	25
Adulto	60	20

→ i farmaci idrofili (es. aminoglicosidi) hanno un volume di distribuzione maggiore

LEGAME FARMACO-PROTEINA

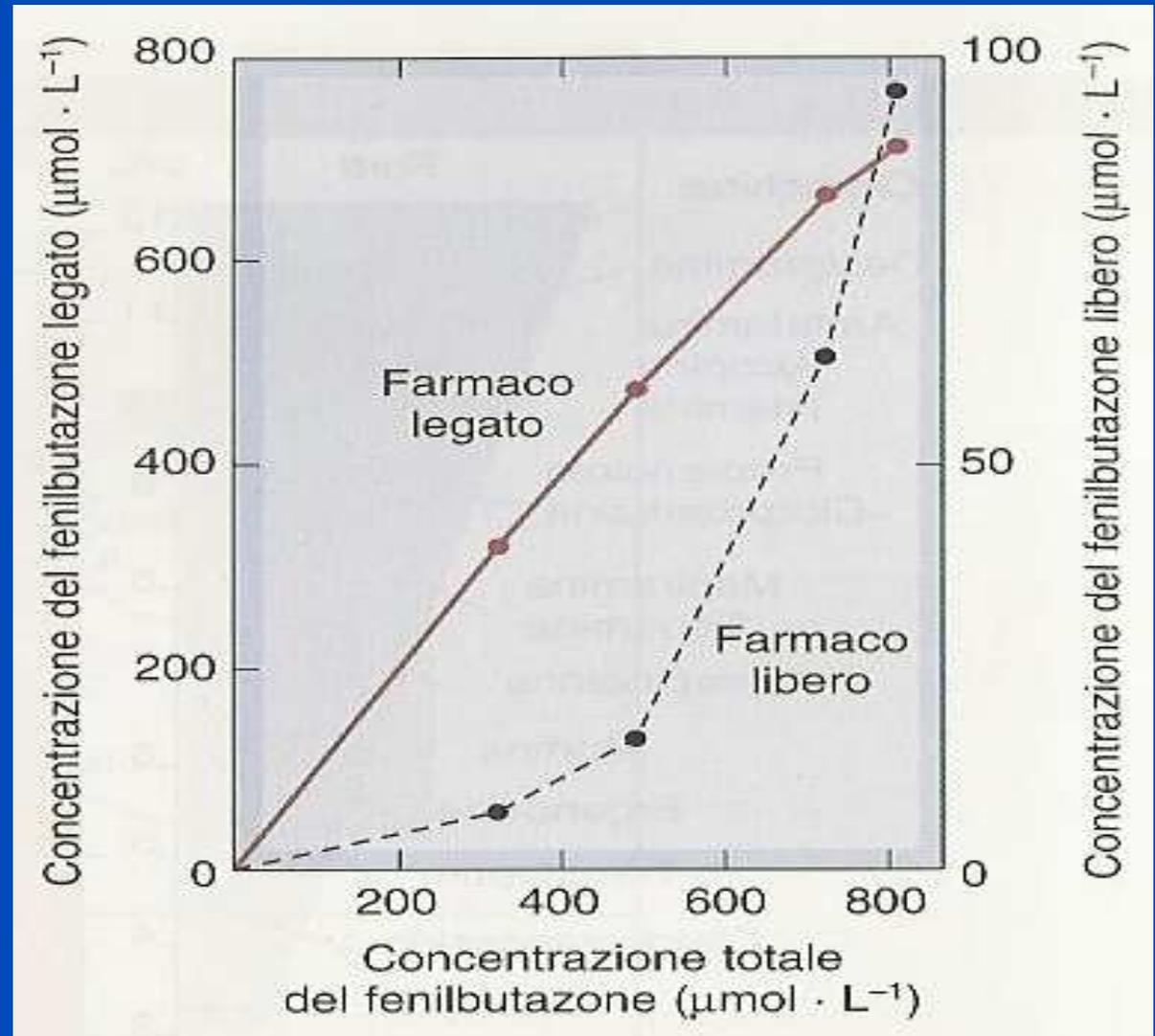
- Le proteine plasmatiche fungono da sito di deposito del farmaco
- Solo il farmaco libero diffonde nei tessuti ed esercita la sua attività. Il legame alle proteine diminuisce la concentrazione efficace di farmaco.
- Il legame con le proteine rallenta l'escrezione renale (a meno che questa avvenga per trasporto tubulare), perché solo la quota libera passa nel filtrato glomerulare.

Nel NEONATO:

- La concentrazione di proteine plasmatiche (Albumina, α_1 -glicoproteina acida) è ridotta (da 72 gr/L a 59 gr/L nel neonato); inoltre, la capacità di legame è minore), per cui la quantità di farmaco libera (attiva) sarà maggiore
- Dato che solo il farmaco libero è attivo, si potrebbe avere in questi casi la comparsa di tossicità. Tuttavia, l'aumento della concentrazione plasmatica del farmaco libero è seguito da un **aumento della velocità di eliminazione** (cinetica di I ordine)

LEGAME FARMACOPROTEICO DEL FENILBUTAZONE

- Per farmaci le cui concentrazioni terapeutiche sono vicine alla saturazione dei siti di legame, un aumento della dose (concentrazione totale del farmaco) provoca un aumento sproporzionato della concentrazione della quota libera (es. fenilbutazone).



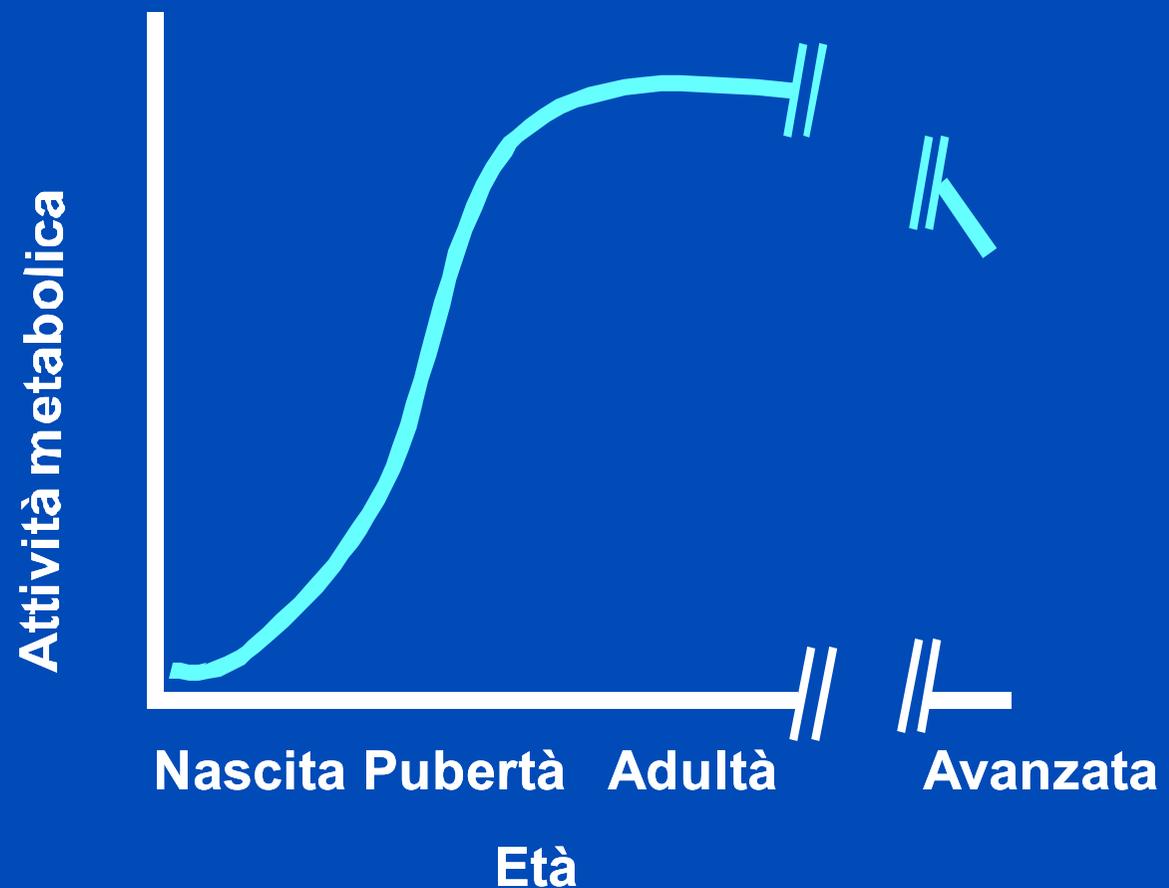
LEGAME FARMACO-PROTEICO E BILIRUBINA

- I livelli ematici di acidi grassi e bilirubina sono normali. Alcuni farmaci possono competere con la bilirubina sierica per il legame con l'albumina.
- La somministrazione di alcuni farmaci come i **SULFONAMIDICI** per la sepsi ad un neonato con ittero potrebbe indurre uno spiazzamento della bilirubina dall'albumina → ↑ permeazione della BEE neonatale → ittero nucleare
- Di contro la bilirubina può spiazzare il farmaco dall'albumina come per la fenitoina inducendone un ↑ della concentrazione plasmatica → effetto tossico

MODIFICHE DEL METABOLISMO IN ETÀ PEDIATRICA

Principale sito di biotrasformazione è il fegato

I processi metabolici tendono a trasformare i farmaci in sostanze dotate di maggiore polarità, pertanto meno diffusibili attraverso le membrane e quindi più facilmente **ELIMINABILI**



MODIFICHE DEL METABOLISMO IN ETÀ PEDIATRICA

FASE I

I processi di ossidazione, di riduzione, di idrolisi sono ridotti essendo l'attività del Sistema citocromo P450 ridotto

la CLEARANCE si riduce, con conseguente aumento dell'EMIVITA (teofilina, caffeina, fenitoina, fenobarbitale).

FASE II

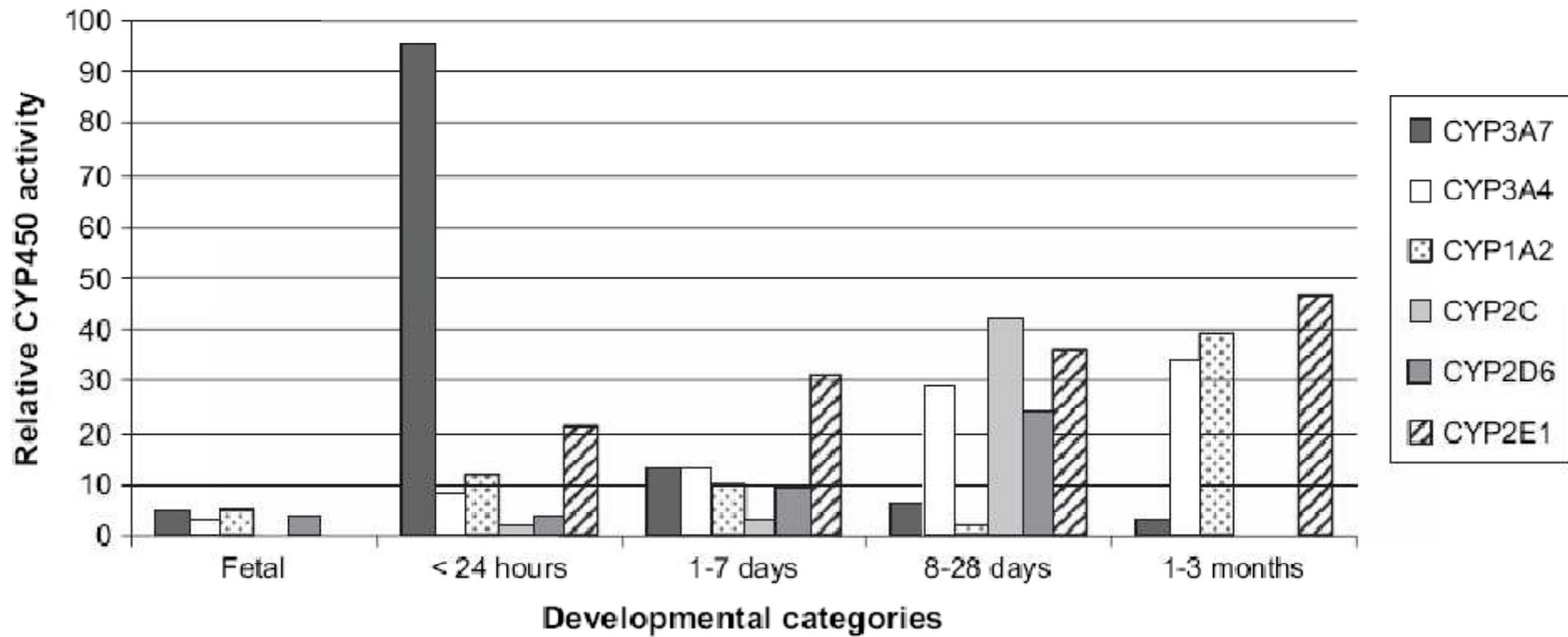
Reazioni di coniugazione :

Acetilazione è ridotta nei neonati e si normalizzano alla 2 mese di vita (morfina, lorazepan, acetaminofene)

Glucuroconiugazione è assenti nei neonati e compare dopo il 2° mese di vita (teofillina) e raggiunge valori adulti a 3-4 anni (cloramfenicolo)

Solfonazione è molto attiva nei neonati e si normalizza con la crescita (è la via preferenziale per il paracetamolo)

CYP450 Ontogeny



Seminars in Fetal & Neonatal Medicine (2007) 10, 121-138



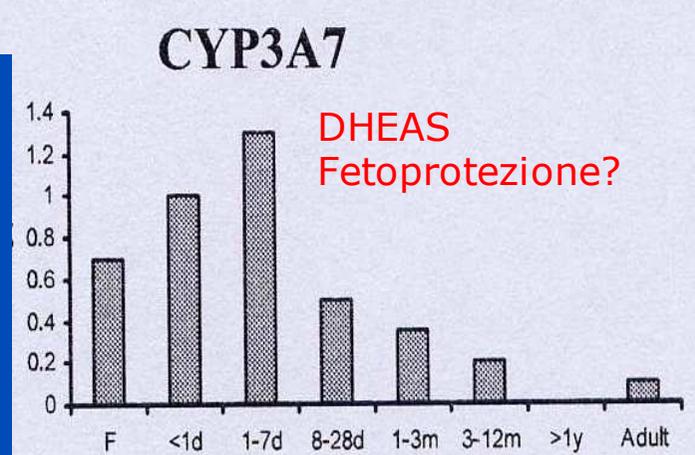
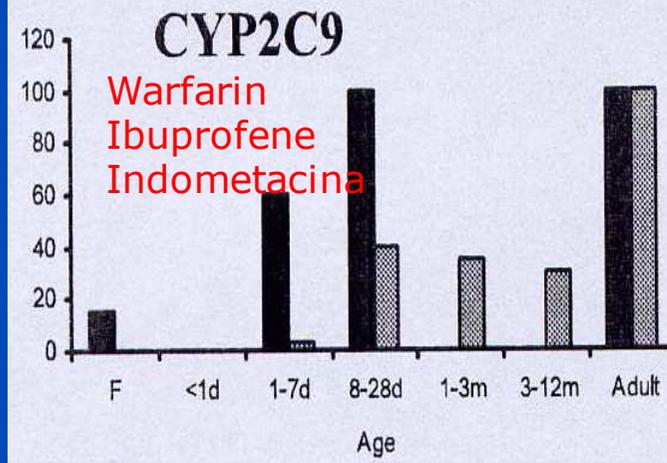
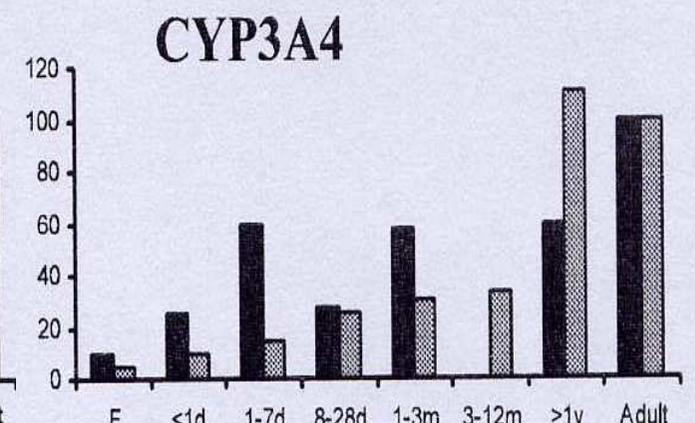
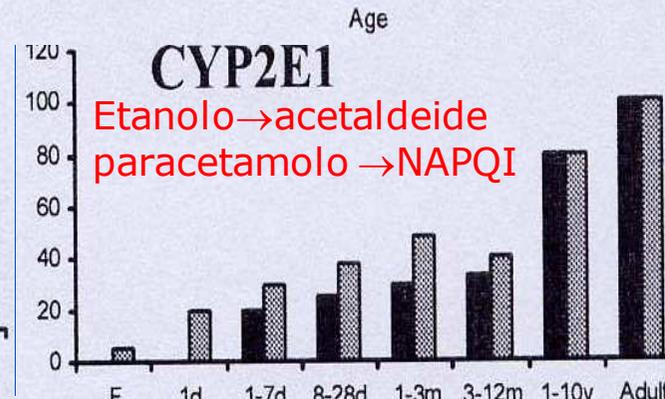
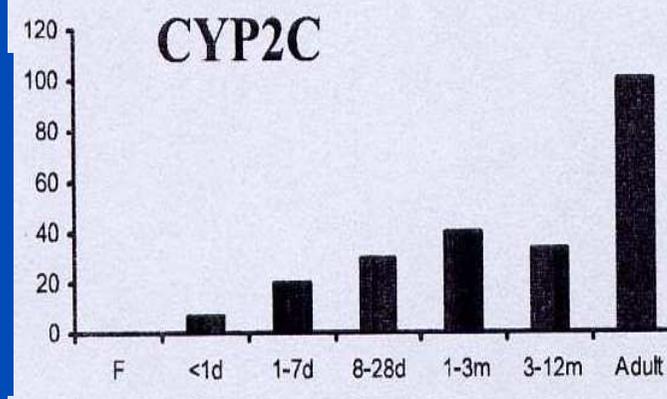
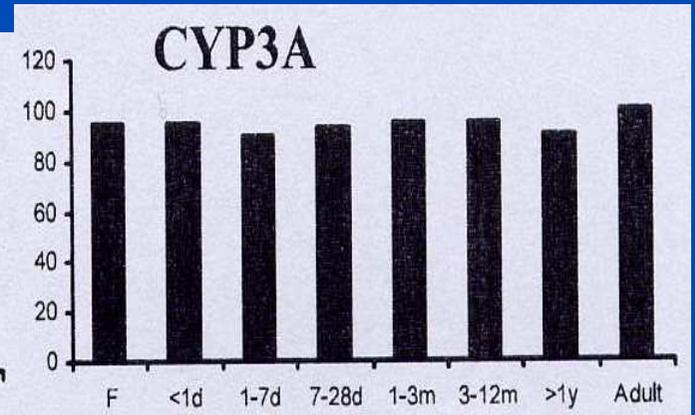
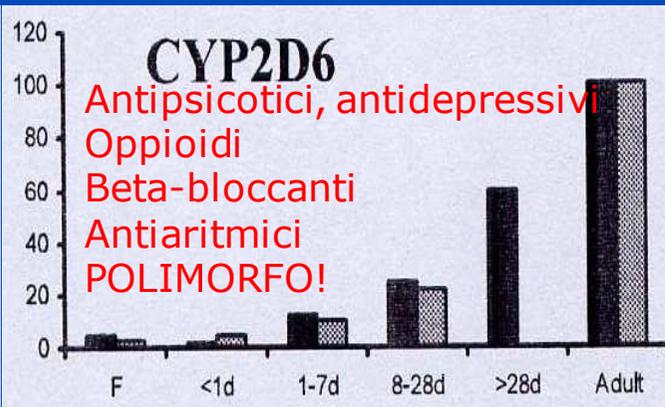
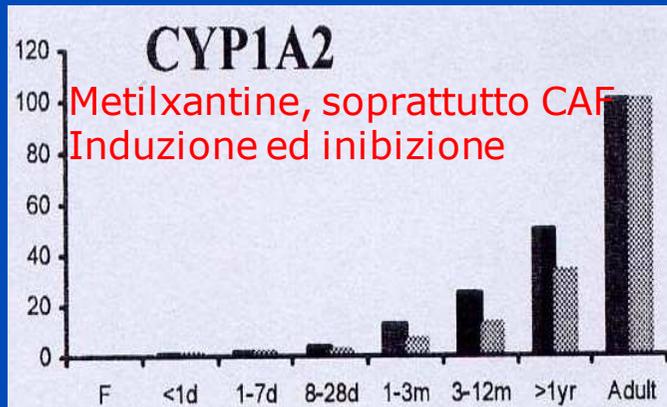
Seminars in
PEDIATRIC & NEONATAL MEDICINE
www.elsevier.com/locate/semf

Ontogeny of drug metabolizing enzymes in the neonate

Michael J. Blake, Lisa Castro, J. Steven Leeder, Gregory L. Kearns*

SVILUPPO DEGLI ENZIMI EPATICI UMANI CYP

% of adult value

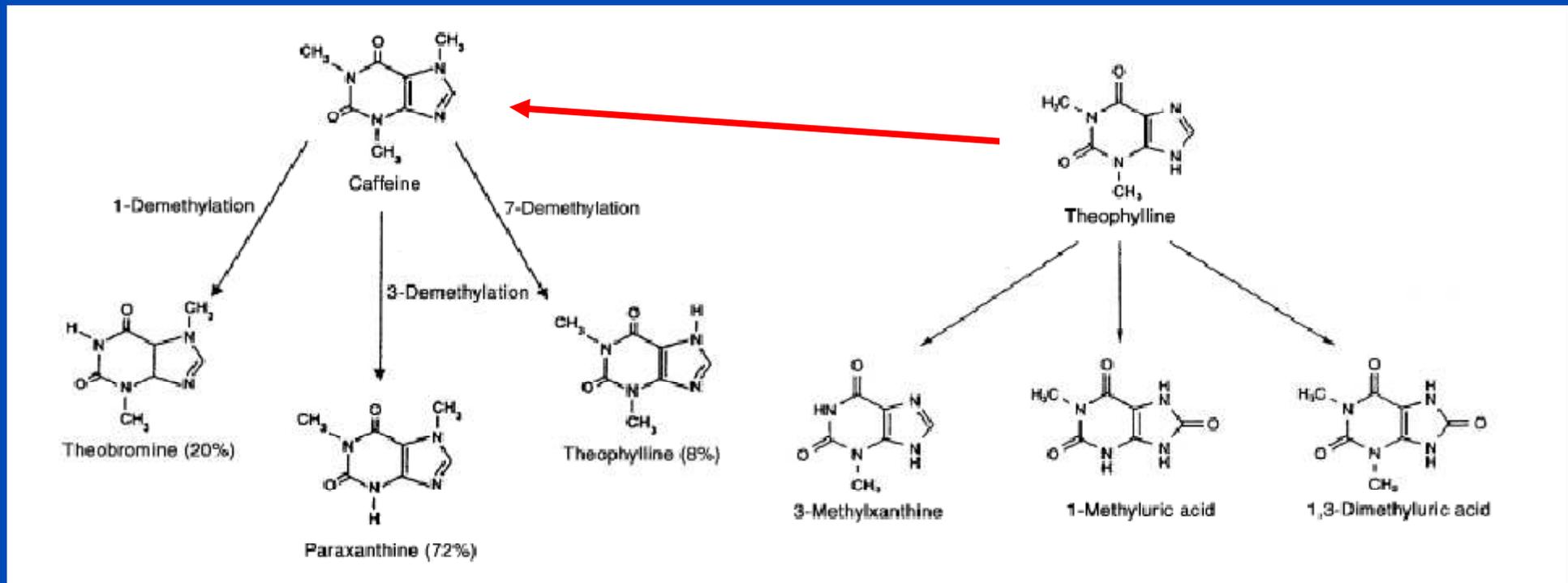


MODIFICHE DEL METABOLISMO IN ETÀ PEDIATRICA

Talora la via metabolica dominante nei bambini è diversa da quella degli adulti.

- Es. Metabolismo della teofillina, impiegata per il trattamento dell'apnea e della malattie respiratorie (asma)
- La TEO viene N7-metilata a caffeina nel bambino, mentre la demetilazione ossidativa (prevalente nell'adulto) è carente. Gli effetti farmacologici sono dunque prolungati, dal momento che la caffeina ha un'emivita maggiore della TEO
 - il range terapeutico della TEO nei neonati (5-12mg/L) è inferiore a quello dell'adulto (10/20 mg/L)
- Inoltre, va ricordata l'induzione del metabolismo della TEO da parte del fumo materno e della somministrazione di cortisonici nei prematuri (sindrome da distress respiratorio)

METABOLISMO DELLE METILXANTINE



MODIFICHE DELL'ESCREZIONE IN ETÀ PEDIATRICA

Le funzioni renali sono incomplete nel feto:

- I glomeruli si formano a partire dalla 10[°] settimana e alla 36[°] termina la nefrogenesi
- La filtrazione glomerulare del neonato è del 30-40% rispetto ad un adulto. Alla fine della terza settimana è il 50-60%, e si normalizza a 3-6 mesi.
- La funzione tubulare è bassa, e si normalizza dopo i 12 mesi. La secrezione tubulare del p-aminoippurato può aumentare di 10 volte nel I anno
- Possono alterare le funzioni renali l'ipossia ed i farmaci nefrotossici
- Capacità metabolica del rene: scarse informazioni (eritropoietina, renina, prostaglandine, calcitriol).

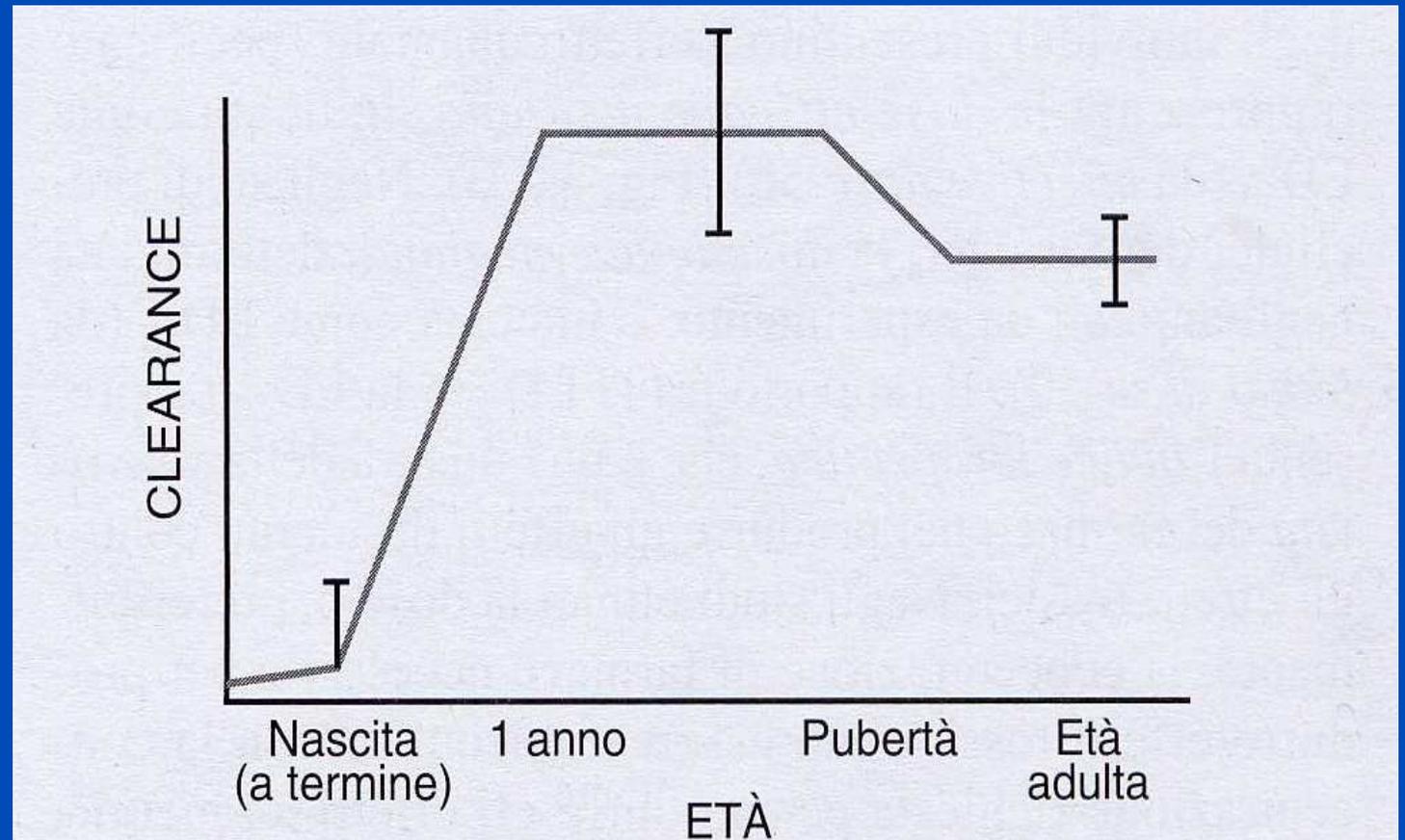
SVILUPPO DELLA FUNZIONE RENALE

	Prematuro		Età del neonato		
	Primi 3 giorni	Primi 3 giorni	2 settimane	8 settimane	1 anno
Escrezione urinaria quotidiana ml/kg 24 ore	15-75	20-75	25-120	80-130	40-100
% dei liquidi assunti	40-80	40-80	50-70	45-65	40-60
Entità della minzione ml/kg/minzione	4-6	4-6	4-7	4-6	3-6
Osmolarità massima dell'urina mosm/kg H ₂ O	400-500	600-800	800-900	1000-1200	1200-1400
Velocità di filtrazione glomerulare ml/min/1,73 m ²	10-15	15-20	35-45	75-80	90-110

VARIAZIONI DELLA CLEARANCE DEI FARMACI IN RELAZIONE ALLO SVILUPPO

La **CLEARANCE** dei farmaci nel neonato è più lenta che nell'adulto; pertanto, l'**EMIVITA** è chiaramente prolungata.

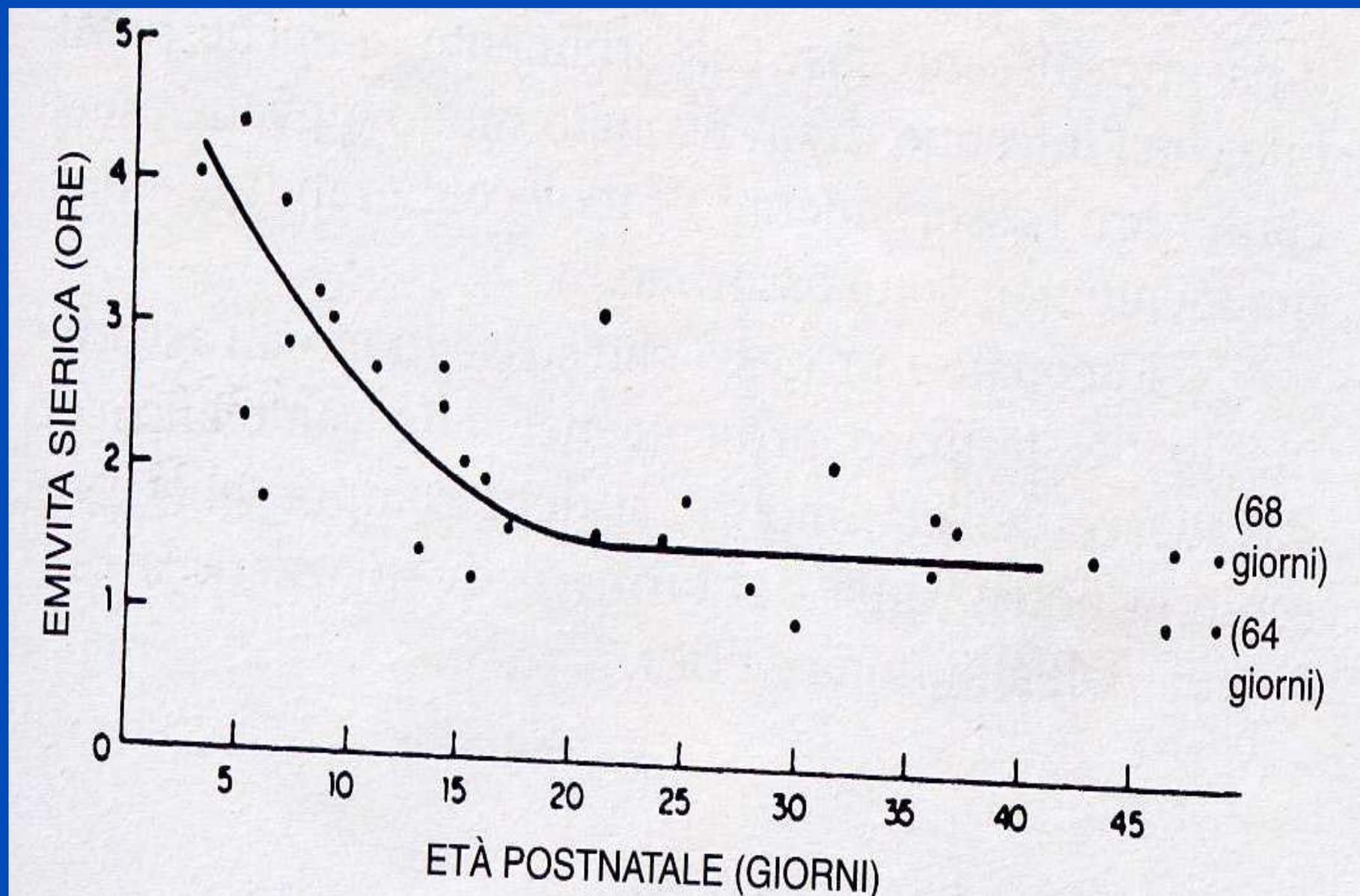
Ciò è dipendente sia dal **ridotto metabolismo** (per farmaci idrofobici), che dalla **ridotta eliminazione e aumentato volume di distribuzione** (per farmaci idrofili)



CLEARANCE RENALE DELLA GENTAMICINA

ETÀ	EMIVITA PLASMATICA (ORE)
Neonato prematuro che pesa < 1.5 Kg	11.5
Neonato prematuri che pesano 1.5 – 2 Kg	8
Neonato a termine e prematuri grandi con < 1 settimana	5.5
Neonato e lattanti con età tra 1 settimana - 6 mesi	3 - 3.5
Lattanti con età tra 6 mesi – età adulta	2 - 3

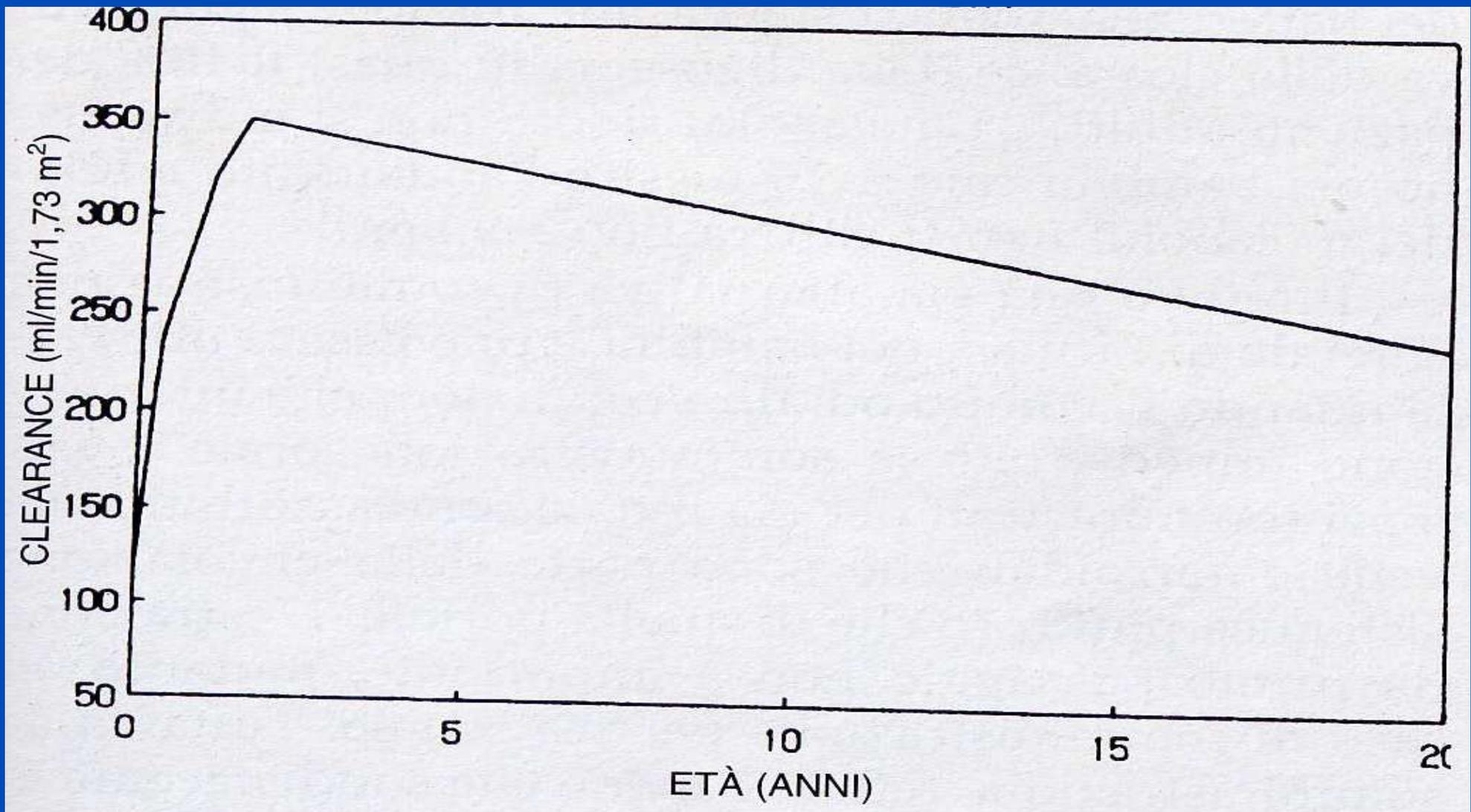
VARIAZIONI POSTNATALI DELL'EMIVITA SIERICA DELL'AMPICILLINA



TEMPO DI DIMEZZAMENTO PLASMATICI (ORE) DI FARMACI ANTIBATTERICI

FARMACO	Neonato			Adulti
	Prematuro	<7g	7-14g	
Ampicillina	4-6	4	2.8	1-1.5
Penicillina G	3.8	2.6	1.7	0.7
Carbenicillina	5-6	3-5	2-3	1-1.5
Gentamicina	4-14	3-6	3-5	2-3
Meticillina	2-3	1-3	0.9-3	0.5
Tobramina	5-11	4.6	3.9	1

VARIAZIONI DELLA CLEARANCE EPATICA DELLA BROMOSULFALEINA DURANTE L'INFANZIA



DOSI DI MANTENIMENTO IN NEONATI

Le differenze farmacocinetiche descritte solo in rari casi determinano significative esigenze di aggiustamento posologico.

Table 2 Examples of age-specific maintenance doses of drugs in neonates and infants

Drug	Average neonate dose	Average infant dose	Primary determinant of age difference
Famotidine	0.5 mg/kg Q 24 h	0.5 mg/kg Q 12 h	PK – CL _r (renal)
Phenytoin	2.5–4 mg/kg Q 12 h	2–3 mg/kg Q 8 h	PK – CL _h (CYP)
Phenobarbital	3–4 mg/kg Q 24 h	2.5–3 mg/kg Q 12 h	PK – CL _h > VD (CYP)
Caffeine	2.5 mg/kg Q 24 h	2.5 mg/kg Q 8–12 h	PK – CL _h (CYP)
Digoxin	4–8 mcg/kg Q 24 h	7.5–12 µg/kg Q 24 h	PK – CL _r (renal)
Captopril ^a	0.01–0.05 mg/kg Q 8–12 h	0.15–0.3 mg/kg Q 8–12 h	PK – CL _h (CYP)
Zidovudine	1.5 mg/kg Q 8–12 h	2.0 mg/kg Q 6 h	PK – CL _h (UGT)
Gentamicin	2.5 mg/kg Q 12 h	2.5 mg/kg Q 6–8 h	PK – CL _r (renal)

All doses reflect average recommended values for oral or intravenous dosing obtained from a commonly used pediatric dosing handbook.¹⁸⁵

CL_h, hepatic clearance; CL_r, renal clearance; CYP, cytochrome P450 as primary determinant of clearance; h, hour; PK, pharmacokinetic; Q, every; UGT, glucuronosyltransferase as the primary determinant of clearance; VD, apparent volume of distribution.

^a Oral dose of captopril used for initiation of therapy.

CALCOLO DELLA DOSE PEDIATRICA

Nella maggior parte dei casi, le dosi del bambino possono essere calcolate dalle dosi dell'adulto usando l'età, il peso corporeo (mg/Kg) o l'area della superficie corporea o una combinazione di questi fattori.

REGOLA DI YOUNG

$$\text{DOSE} = \text{DOSE per adulti} \times \frac{\text{Età (anni)}}{\text{Età} + 12}$$

REGOLA DI CLARK

$$\text{DOSE} = \text{DOSE per adulti} \times \frac{\text{PESO (Kg)}}{70}$$

PESO MEDIO PER ETÀ E SUPERFICIE CORPOREA PER ETÀ / % DELLA DOSE

ETÀ	PESO MEDIO PER ETÀ	ALTEZZA cm	SUPERFICIE CORPOREA m³	DOSE DELL'ADULTO
NEONATI	3.5	50	0.23	12.5
1 MESE	4.2	55	0.26	14.4
3 MESI	5.6	59	0.32	18
6 MESI	7.7	67	0.40	22
1 ANNO	10	76	0.47	22
3 ANNI	15	94	0.62	33
5 ANNI	18	108	0.73	40
7 ANNI	23	120	0.88	50
12 ANNI	39	148	1.25	75
MASCHIO ADULTO	68	173	1.8	100
FEMMINA ADULTA	56	163	1.6	100

FARMACODINAMICA PEDIATRICA

- Esistono ipotetiche differenze farmacodinamiche tra adulto e bambino. Tuttavia, la maggior parte di queste sembrano dipendere da specifiche condizioni anatomico-fisiologiche.

Es. uso di indometacina nella chiusura del dotto arterioso.
uso di PGE2 nel mantenimento della pervietà del dotto nel bambino con trasposizione dei grossi vasi → iperplasia antrale

- In alcuni casi, vanno tenute presenti le condizioni di "dissociazione" farmacocinetica-farmacodinamica, ovvero in cui l'andamento delle concentrazioni plasmatiche non è predittivo del effetto farmacologico

- Es. Inibitori della pompa protonica, che mostrano differenze marcate nell'emivita di eliminazione plasmatica e nel blocco della pompa protonica

PROPRIETA' FARMACOCINETICHE DEI PPIS

Parameter	Omeprazole 20 mg	Pantoprazole 40 mg	Lansoprazole 30 mg	Rabeprazole 20 mg
AUC (mg/L-h)	0.2–1.2	2–5	1.7–5	0.8
C _{max} (mg/L)	0.08–8.0	1.1–3.3	0.6–1.2	0.41
T _{max} (h)	1–3	2–4	1.3–2.2	3.1
T _{1/2} (h)	0.6–1.0	0.9–1.9	0.9–1.6	1
Cl/F (L/h/kg)	0.45	0.08–0.13	0.2–0.28	0.5
Bioavailability (%)	35–65	57–100	80–91	
Protein binding (%)	95	98	97–99	
Dose linearity	Nonlinear	Linear	Linear	Linear

AUC, area under the plasma concentration—time curve; Cl/F, apparent total plasma clearance; C_{max}, peak plasma concentration; T_{1/2}, elimination half-life; T_{max}, time to peak plasma concentration.

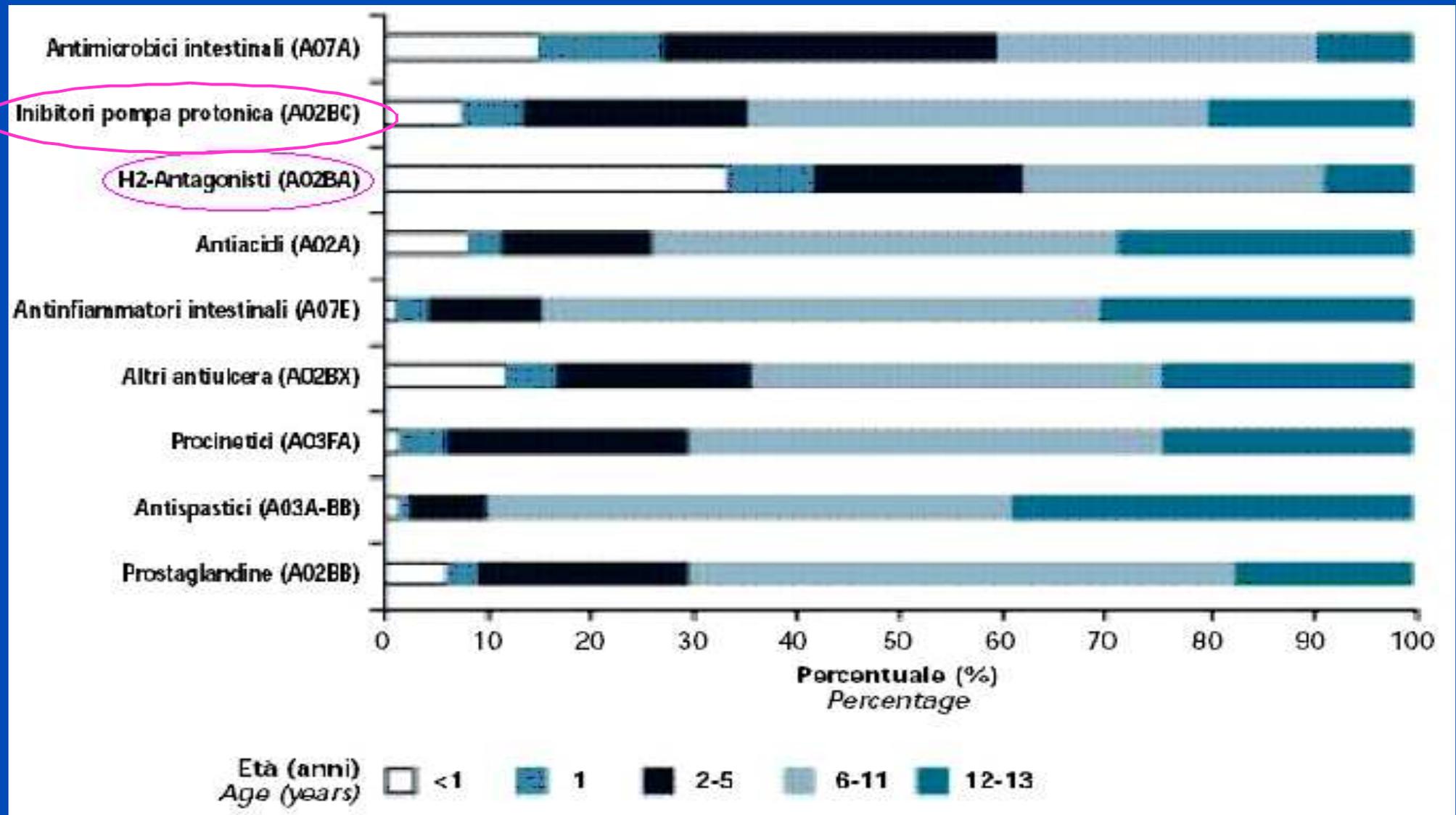
From Stedman & Barclay, 2000 (1).

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
37:S52–S59 © November/December 2003 Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia

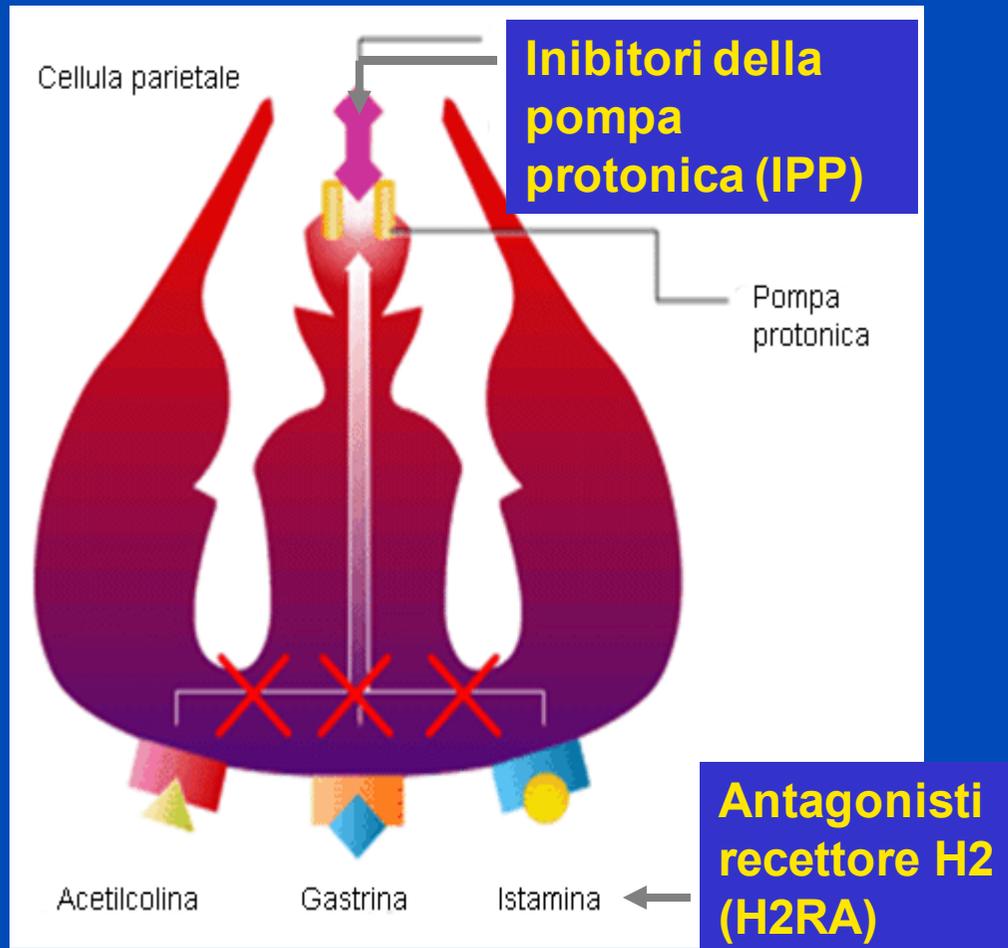
Proton Pump Inhibitors in Pediatrics: Relevant Pharmacokinetics
and Pharmacodynamics

*Gregory L. Kearns and †Harland S. Winter

USO DI FARMACI IN ETA' PEDIATRICA PER MRGE



TERAPIA FARMACOLOGICA MRGE



- I PPIs sono farmaci acido-labili (soprattutto il lansoprazolo, meno il pantoprazolo)
→ gastroprotetti o gelatina
- Tuttavia, vengono attivati spontaneamente in ambiente acido (sono profarmaci!)
- La somministrazione contemporanea di anti-H2 (o altri antiacidi) riduce l'efficacia dei PPIs

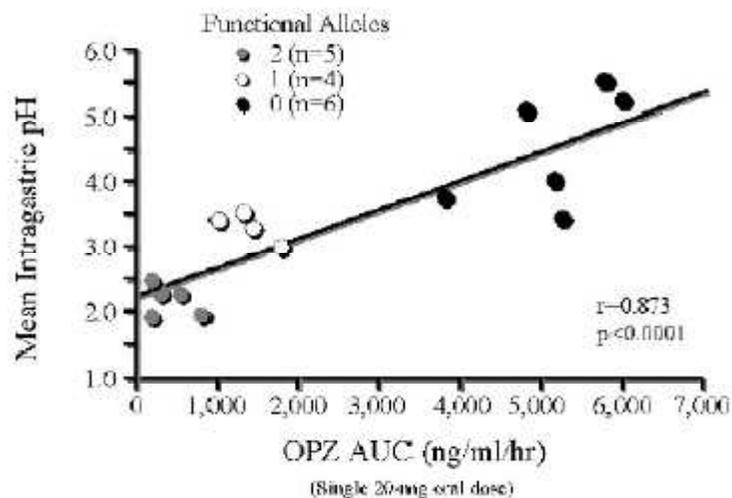
LA FARMACOCINETICA DEI PPIs NON MOSTRA ETA'-DIPENDENZA INTRINSECA...

TABLE 3. Summary pharmacokinetic data for oral proton pump inhibitors in pediatric patients after single-dose administration

Study	Drug	N	Age range (yr)	Dose (mg/kg)	CL (L/h/kg)	$t_{1/2\lambda z}$ (h)
Andersson et al. (17)	Omeprazole	7	1.6–6.1	1.6 ± 1.0	NR	0.89 ± 0.27
Andersson et al. (17)	Omeprazole	9	6.7–12.5	1.4 ± 1.0	NR	1.63 ± 0.39
Andersson et al. (17)	Omeprazole	9	12.6–16.2	1.1 ± 0.3	NR	1.47 ± 0.67
Kearns et al. (10)	Omeprazole	23	2.0–16.0	0.4 ± 0.2	1.76 ± 1.38	0.98 ± 0.22
Tran et al. (22)	Lansoprazole	18	0.08–2.0	17.8 ± 2.4 (mg/m^2)	0.57 ± 0.47	1.45 ± 2.01

CL, apparent total plasma clearance (Cl/F for oral administration); N, number of subjects studied; NR, not reported; $t_{1/2\lambda z}$, apparent terminal elimination half-life.

... MA DIPENDE DAL GENOTIPO CYP2C19



Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
37:552–559 © November/December 2003 Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia

Proton Pump Inhibitors in Pediatrics: Relevant Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

*Gregory L. Kearns and †Harland S. Winter

FATTORI CHE INFLUENZANO LA BIODISPONIBILITA' DI UN FARMACO NEL NEONATO

Aumento dell'acqua corporea

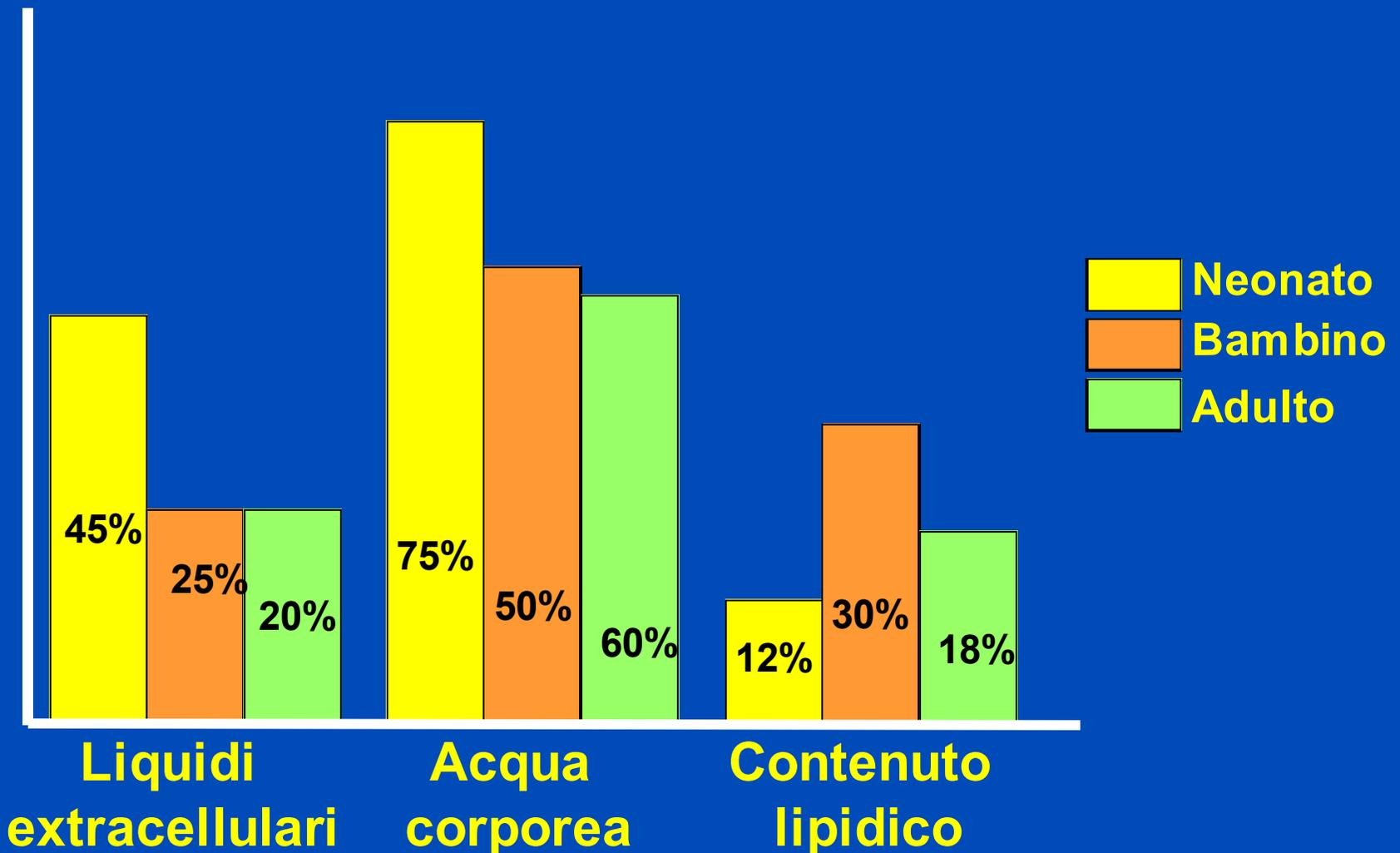
Diminuzione del grasso corporeo

Diminuzione della funzionalità del pancreas esocrino

Diminuzione della concentrazione e del legame all'albumina

Diminuzione delle proteine plasmatiche totali

COMPOSIZIONE DEI LIQUIDI CORPOREI



Coefficiente di ripartizione sarà diverso per cui varierà la distribuzione del Farmaco

DIMENSIONI CORPOREE E CAPACITÀ DI CLEARANCE RENALE NELLO SVILUPPO

Parametro	Neonati	Adulti
Peso corporeo, kg	3,5	70
Acqua corporea, %	77	58
Clearance dell'inulina ml/min/kg	0,85	1,85
ml/min	3	130
$t_{1/2}$, min	630	220
Clearance dell'acido <i>p</i> -aminoippurico ml/min/kg	3,4	9,2
ml/min	12	650
$t_{1/2}$, min	160	43

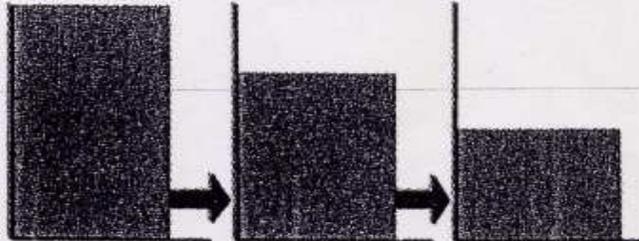
TEMPO DI DIMEZZAMENTO PLASMATICI DI DIFFERENTI FARMACI

	Neonato	Prima infanzia	Seconda infanzia	Adulti
FARMACI ELIMINATI PER METABOLISMO EPATICO				
Carbamazepina	8-28		14-19	16-36
Diazepam	22-46 (100)	10-12	15-21	24-48
Etosuccimide			24-41	40-60
Indometacina	15 (24)			
Lidocaina	3			1-2
Mepivacaina	9			2
Acido nalidixico	4	3	2	1.5
Paracetamolo	2-5			2
Meperidina	23			6
Fenobarbital	70			60
Fenilbutazone	27	18	18	70
Fenitoina	30-60	2-7	2-20	20-30
Salicilato	4-11		2-4	2-4
Teofillina	20-35 (50)	5	1-8	3-8
Tolbutamide	10-40			4-10
FARMACI ELIMINATI PER ESCREZIONE RENALE				
Digossina	26-170	11-37	19-50	30-60
Furosemide	9 (27)			0.5

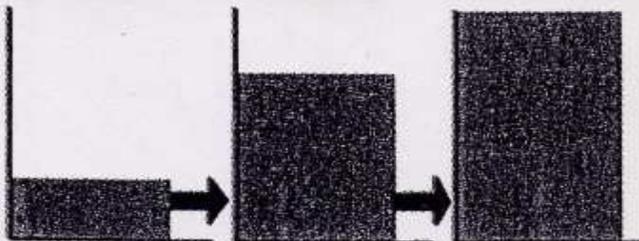


Neonati Giovani adulti Anziani

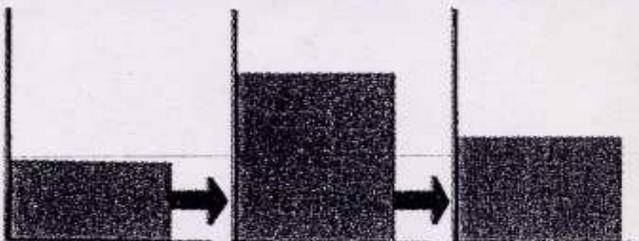
Acqua totale corporea (%)



Frazione di farmaco lipofilo nel tessuto adiposo



Capacità del metabolismo epatico



Capacità di eliminazione renale

