



## L'allestimento di preparati farmaceutici personalizzati nelle UUOO di farmacia degli ospedali pediatrici italiani

Associazione Ospedali Pediatrici Italiani

Ospedale G. Salesi, Ancona (*Adriana Pompilio, Emanuela Andresciani, Paola Belardinelli, Fulvia Ciuccarelli, Vincenzo Moretti*)

Istituto Gaslini di Genova (*Eleonora Panetta, Rossella Rossi*)

Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze (*Agostino Sasso, Bice Lucchesi, Alessandro Sarteschi*)

Ospedale Santobono di Napoli (*Lucia Formicola*)

OIRM S. Anna, Torino (*Mario Miglietta*)

Azienda Ospedaliera di Padova (*Eleonora Morosini, Elisabetta Di Lenardo*)

Spedali Civili di Brescia (*Giuliano Loardi*)

Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma (*Francesca Andreuzzi*)

Ospedale Burlo Garofalo, Trieste (*Mario Lubich*)

**Riassunto:** Circa il 75% dei farmaci prescritti per bambini sono stati previsti unicamente per gli adulti senza aver avuto uno sviluppo specifico in pediatria. Di conseguenza i bambini sono esposti al rischio di ricevere farmaci senza adeguate conoscenze sul profilo rischio/beneficio. La mancanza, inoltre, di formulazioni specifiche e di dosaggi adeguati comporta che possono essere somministrati ai bambini dosi insufficienti o eccessive e di conseguenza tossiche di farmaci. In molti Paesi europei, il ricorso a preparazioni magistrali od officinali, in assenza di alternative terapeutiche, risulta quindi necessario per garantire un'adeguata terapia e i farmacisti ospedalieri sono costretti ad allestire in maniera estemporanea farmaci galenici personalizzati al singolo paziente. Tuttavia, l'allestimento estemporaneo non è privo di rischi ed è compito del farmacista assicurare la qualità del prodotto. In Italia, le UUOO di farmacia degli ospedali pediatrici hanno voluto confrontare le proprie esperienze per conoscere e codificare quanto prodotto nelle singole realtà con lo scopo di costruire nel tempo un "repertorio galenico pediatrico". È stata condotta un'indagine sulle preparazioni estemporanee pediatriche allestite dalle farmacie dei nove ospedali pediatrici italiani nell'anno 2003. Tutte le preparazioni prodotte sono state classificate secondo la classificazione ATC e catalogate per principio attivo, dosaggio, forma farmaceutica, ospedale di allestimento, quantità annuale allestita. I risultati di questo studio hanno mostrato un elevato tasso di produzione di preparazioni galeniche nelle farmacie ospedaliere italiane: sono, infatti, state prodotte 115.423 unità posologiche. In particolare, sono stati prodotti: cartine/capsule (104.784, 90%), preparati per uso orale (1970), colliri (1674), fiale iniettabili (891), preparati per uso dermatologico (1328), altri (4776). La classe farmacologica C (cardiovascolari) dell'ATC è la più richiesta (31,9%) e unitamente alle classi A (24,8%), J (8,8%) e N (7,7%) rappresenta il 73,2%. I principi attivi più frequentemente prescritti sono stati: captopril, spironolattone da solo o associato a idroclorotiazide o furosemide, warfarin, fenitoina senza lattosio e propranololo. Una rete di collaborazione tra farmacisti ospedalieri è importante per ottenere maggiori informazioni e specifiche conoscenze così da ridurre il rischio di errori e garantire sicurezza ai bambini.

**Parole chiave:** farmaci fuori licenza e off-label, preparazioni galeniche, bambini, rischio clinico, ospedali pediatrici.

**Abstract:** *Galenic drugs' preparation for children in the Italian paediatric hospital pharmacies.*

About the 75% of the drugs prescribed for children have been designed for adults and have not been developed specifically for children. As a result, children are exposed to the risk of receiving drugs without adequate knowledge about the medicinal products' benefit/risk profile. The lack of specific formulations and appropriate dosage forms allows insufficient or excessively high and, therefore, toxic doses of drugs supplied to the children. In many European countries it's necessary to prepare galenic compounds, if therapeutic alternatives are unsuitable, for ensuring appropriate therapy and the hospital pharmacists have to prepare extemporaneously medicines for an individual patient. However, the extemporaneous preparations are not without risk and it's necessary for the pharmacist to assure the quality of the product. In Italy, the hospital pharmacies of the paediatric hospitals have decided to confront their experiences to investigate and codify the production activities in order to realize a "galenic paediatric formulary". A survey of the galenic extemporaneous compounds for children produced by the nine hospital paediatric pharmacies was conducted between 1<sup>st</sup> January 2003 and 31<sup>st</sup> December 2003. All the preparations were classified according to ATC and recorded as drug, dosage, pharmaceutical form, manufactured hospital, total annual quantity made. The results of this survey showed a high rate of galenic preparations' production in the Italian hospital pharmacies: were realized 115.423 doses. The majority of the products are powders/capsules (104.784, 90%), oral solutions and suspensions (1970), eye drops (1674), injectable vials (891), dermatological preparations (1328), others (4776). The pharmacological class C (cardiovascular) of the ATC is the most required (31,9%) and with the classes A (24,8%), J (8,8%), and N (7,7%) represent 73,2%. Captopril, spironolactone (+/- hydrochlorothiazide or furosemide), warfarin, phenytoin lactose free and propranolol are the most prescribed drugs. A collaborative net between hospital pharmacists it's important to allow more information and specific knowledge to reduce the risk of production errors and to warrant safety to the children.

**Key words:** off-label, unlicensed drugs, galenic preparations, children, clinical risk, paediatric hospitals.

## Introduzione

L'utilizzo dei farmaci in pediatria rappresenta un problema cruciale di salute pubblica che interessa circa 75 milioni di bambini in Europa. Attualmente, il 20% della popolazione europea è sotto i 15 anni di età e circa il 16% delle prescrizioni di medicina generale è per bambini, ma su 100 farmaci loro prescritti, 75 sono stati "disegnati" per gli adulti, senza aver avuto uno sviluppo specifico per i bambini<sup>1</sup>.

Sappiamo bene che esistono, invece, importanti differenze fisiologiche tra adulti, bambini e neonati, sia farmacocinetiche sia farmacodinamiche, con diversa suscettibilità a effetti collaterali e con risultati differenti nei confronti della patologia da trattare, sia in termini qualitativi sia quantitativi<sup>2</sup>.

È evidente che sarebbe auspicabile, dal punto di vista della sicurezza di bambini, neonati e prematuri la disponibilità di farmaci specificamente studiati e autorizzati nei bambini per quella determinata indicazione<sup>3</sup>.

### Carenza di formulazioni studiate e autorizzate

Nella pratica clinica, per la somministrazione della terapia, la carenza di formulazioni studiate e autorizzate per l'impiego in tali pazienti comporta:

- rischio di somministrare dosi insufficienti o eccessive in alcuni gruppi di pazienti pediatrici:
  - dosi insufficienti portano a insuccessi terapeutici e/o sviluppo di resistenze;
  - dosi eccessive portano a un aumento di effetti avversi gravi (5 ADR gravi su 8 sono state associate a un uso fuori licenza)<sup>4</sup>;
- mancanza di preparazioni disponibili di farmaci, con il rischio conseguente determinato dal ricorso a farmaci meno efficaci;
- necessità di importare farmaci o formulazioni, se reperibili in altri Paesi;
- uso di formulazioni non specificamente autorizzate all'uso in pediatria;
- uso di formulazioni non specificamente previste per quella indicazione;
- ricorso a preparazioni estemporanee non sempre codificate o documentate.

### Uso di farmaci off-label e unlicensed

In pediatria, l'uso di farmaci off-label e unlicensed è diventato estremamente frequente, acuito a volte anche dalla mancata adeguatezza/revisione nel tempo delle procedure di registrazione: le schede tecniche non contemplano, infatti, le informazioni più recenti sulla farmacocinetica, sul profilo rischio-beneficio che si sono rese disponibili nel tempo, ma si basano su quelle che gli enti regolatori hanno ricevuto dalla ditta produttrice al momento della registrazione<sup>5</sup>.

Diversi studi hanno valutato la frequenza d'uso di farmaci off-label e unlicensed in diverse situazioni<sup>6</sup>. Il problema dell'uso off-label in età pediatrica fu sollevato da Shirkey nel 1968<sup>7</sup> e a questa segnalazione sono seguiti studi condotti prevalentemente in USA e UK<sup>8</sup>.

### La situazione in Europa

Circa l'11% dei farmaci usati nei bambini in UK in medicina generale sono off-label o unlicensed e arrivano al 25% nei reparti di medicina, al 40% in terapia intensiva pediatrica e fino all'80% nelle terapie intensive neonatali<sup>9,10</sup>.

La situazione è simile in Spagna<sup>11</sup>, Francia<sup>12</sup>, Romania<sup>13</sup> e in altri Paesi europei<sup>14</sup>; in Italia, nell'ambito di un'indagine conoscitiva SIFO riguardante i farmaci orfani, è emerso che il 70% delle segnalazioni raccolte era relativo a terapie pediatriche<sup>15</sup>. Un importante studio multicentrico condotto in Europa ha evidenziato un tasso elevato di uso off-label in Italia, dove il 66% delle prescrizioni sono risultate al di fuori dei termini della licenza, interessando l'86% dei bambini ricoverati<sup>16</sup>.

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati di un'indagine condotta in Inghilterra presso sette ospedali specialistici pediatrici che ha rappresentato il primo studio sistematico di raccolta dati sulle preparazioni estemporanee eseguite nelle farmacie ospedaliere inglesi nell'anno 2002. Da tale studio è emerso che il 58% delle preparazioni riguarda 20 principi attivi, le formulazioni più frequentemente allestite sono liquide (76%); generalmente si tratta di terapie di lunga durata, per cui la necessità di garantire un preparato tecnicamente corretto e riproducibile diventa fondamentale<sup>17</sup>.

Mentre ormai di fatto sono disponibili farmaci specifici per trattare le più comuni patologie pediatriche, sorgono problemi quando si devono curare alcune patologie severe (specialmente in pazienti oncologici e in neonati in particolari condizioni) o patologie meno frequenti in pediatria (insufficienza renale, ipertensione arteriosa, malattie infiammatorie gastrointestinali, malattie da sindromi genetiche)<sup>1</sup>.

### Ruolo del farmacista ospedaliero

È in tali situazioni che il ricorso a preparazioni galeniche personalizzate risulta necessario per garantire un'adeguata assistenza terapeutica e la figura del farmacista diventa fondamentale. In diversi Paesi europei, pur variando i metodi di preparazione (UK, Irlanda, Norvegia e Svezia tendono a preparare formulazioni liquide; Francia e Spagna capsule; Finlandia e Italia polveri), l'allestimento di preparati galenici estemporanei rappresenta un preciso compito del farmacista ospedaliero<sup>18-20</sup>.

Occorre ricordare, tuttavia, che il ricorso a una preparazione galenica trova la sua ragion d'essere *solo* nell'allestimento di farmaci che l'industria non produce e in

assenza di alternative terapeutiche, perché comunque il rischio è presente e le informazioni sulle caratteristiche farmacocinetiche e di biodisponibilità del prodotto finito sono spesso limitate.

Devono essere prese, quindi, tutte le necessarie precauzioni ed effettuate misure di controllo e di assicurazione della qualità: il farmacista rappresenta il solo garante del prodotto finito ed è suo compito fornire al medico il supporto tecnico e clinico, per quanto di sua competenza, adottando metodi codificati e controllati<sup>18,21</sup>.

L'allestimento estemporaneo pone, tuttavia, una serie di problemi a livello di:

- organizzazione (l'urgenza non consente la standardizzazione e l'immediata reperibilità; non tutte le farmacie sono adeguatamente attrezzate);
- fattibilità (non tutto è realizzabile e non sempre si riescono a produrre formulazioni idonee e di facile assunzione; devono, inoltre, essere realizzate formulazioni di assoluta riproducibilità);
- studio (dati di bioequivalenza, dosaggio, stabilità, palatabilità, modalità di conservazione);
- dimissione (esigenza di assicurare la continuità terapeutica ospedale-territorio dopo la dimissione).

## Materiali e metodi

Le UUOO di farmacia degli ospedali pediatrici e materno-infantili hanno sentito l'esigenza di confrontare le proprie esperienze grazie anche alla costituzione della Conferenza Permanente degli ospedali pediatrici e materno-infantili italiani.

### *La Conferenza Permanente degli ospedali pediatrici e materno-infantili*

La Conferenza Permanente, nata nel marzo del 2003, è un organismo di coordinamento dei maggiori ospedali pediatrici italiani che, facendo perno sulla "non competizione" e sulla condivisione delle conoscenze e delle migliori pratiche, intende promuovere lo sviluppo scientifico e gestionale delle strutture dedicate all'area materno-infantile. Aperta all'adesione delle altre strutture pediatriche e materno-infantili italiane, dal 14.03.2005 la Conferenza si è costituita in ONLUS, modificando il proprio nome in Associazione Ospedali Pediatrici Italiani ed è attualmente costituita da:

1. IRCCS Bambino Gesù di Roma;
2. IRCCS Giannina Gaslini di Genova;
3. IRCCS Burlo Garofolo di Trieste;
4. AO A. Meyer di Firenze;
5. AO Regina Margherita – Sant'Anna di Torino;
6. AO Ospedali Riuniti di Ancona – Ospedale G. Salesi di Ancona;
7. AO Santobono-Pausilipon di Napoli;
8. AO Spedali Civili di Brescia;
9. AO di Padova.

La Conferenza ha sviluppato diversi progetti che hanno coinvolto anche i Servizi di Farmacia che, grazie a un "lavoro in rete", al momento possono confrontare le proprie esperienze, mettendo in comune un patrimonio culturale e scientifico al servizio dei piccoli pazienti.

### *Area della galenica*

Nell'ambito dell'area galenica, in particolare per quel che concerne il settore dell'allestimento personalizzato, le UUOO di Farmacia si sono date l'obiettivo di valutare e quantificare l'utilizzo/la necessità di preparazioni galeniche negli ospedali pediatrici italiani, al fine di conoscere e codificare quanto prodotto nelle singole realtà. Si è voluto fare un confronto tra le varie classi farmacologiche e le diverse abitudini prescrittive in modo da costruire un "repertorio galenico pediatrico" che potesse rappresentare un vademecum di riferimento costante per tutti i colleghi impegnati nel settore, ma anche per poter segnalare all'industria le reali esigenze e per sollecitare il Ministero della Salute affinché prenda atto di quelle che sono le "lacune" terapeutiche e trovi opportuni provvedimenti sia di tipo legislativo sia applicativo.

Allo studio hanno partecipato tutte le UUOO di farmacia degli ospedali pediatrici facenti parte della Conferenza Permanente.

### *Campionamento delle preparazioni*

Sono state valutate tutte le preparazioni, sia sterili sia non sterili, allestite presso i laboratori galenici degli ospedali pediatrici nell'anno 2003, escludendo dallo studio le miscele per NPT e le terapie antiblastiche iniettabili. Tutte le preparazioni sono state, quindi, suddivise e classificate in quattro categorie: galenici tradizionali, preparazioni specificamente pediatriche, reagenti di laboratorio, farmaci allestiti per sperimentazione.

Le preparazioni pediatriche sono state estrapolate, classificate per principio attivo, forma farmaceutica, dosaggio richiesto, ospedale di allestimento, quantità annuale allestita e catalogate secondo il sistema di classificazione internazionale Anatomico Chimico Terapeutico (ATC) per individuare i principi attivi più richiesti e le specifiche esigenze (dosaggio, formulazione, eccipienti, ecc.).

Per l'inserimento e la gestione dei dati è stato utilizzato il programma informatico Microsoft Excel. Le unità di misura adottate sono:

- l'unità posologica per i preparati orali in forma solida;
- il numero di confezioni unitarie allestite per le restanti forme farmaceutiche.

## Risultati

### *Quali formulazioni*

Le farmacie ospedaliere partecipanti allo studio sono impegnate nell'allestimento di preparati di natura assai

diversa, quali la nutrizione artificiale (parenterale ed enterale), le terapie con antiblastici, o antibiotici iniettabili, reagenti di laboratorio, galenici tradizionali e preparazioni personalizzate per pazienti pediatrici. L'indagine è essenzialmente stata focalizzata sulle preparazioni destinate al bambino, quindi dosaggi pediatrici di farmaci e altre tipologie di preparazioni di impiego pediatrico.

È stata riscontrata una diversa potenzialità nella produzione galenica, dipendente da fattori quali la tradizionale vocazione della farmacia, le richieste delle UUOO, la specializzazione dell'ospedale, le disponibilità tecniche (laboratori, attrezzature, metodologie codificate, materie prime, ecc.), culturali, professionali e di personale. La Figura 1 evidenzia lo sviluppo diversificato dei galenici prodotti (numero di formule allestite nell'anno) destinati a pazienti pediatrici.

Nell'ambito delle sole preparazioni pediatriche, nell'anno 2003 sono state prodotte 115.423 unità posologiche rappresentate soprattutto da cartine/capsule (104.784 pari al 91%), preparati per uso orale (1970), colliri (1674), fiale iniettabili (891), preparati per uso dermatologico (1328), altri (4776) (Tabella 1).

### Quali farmaci

I farmaci dell'apparato cardiovascolare (C) rappresentano la sottoclasse farmacologica più prescritta (36.842 pari al 31,9%) e, insieme a quelli del gruppo A (28.639, 24,8%), J (10.160, 8,8%) e N (8940, 7,7%), costituiscono il 73,2% . (Tabella 2).

Nell'ambito della sottoclasse C i farmaci del gruppo C03EA (diuretici minori e risparmiatori di K in asso-

Tabella 1. Preparazioni pediatriche allestite dalle UUOO di farmacia partecipanti alla Conferenza nell'anno 2003.

| Preparazioni            | Unità prodotte | %          |
|-------------------------|----------------|------------|
| cartine/capsule         | 104.784        | 90,78      |
| colliri                 | 1674           | 1,45       |
| preparati dermatologici | 1328           | 1,15       |
| fiale iniettabili       | 891            | 0,77       |
| gocce orali             | 128            | 0,11       |
| soluzioni orali         | 665            | 0,58       |
| sospensioni/sciroppi    | 1177           | 1,02       |
| clismi                  | 200            | 0,17       |
| soluzioni varie         | 4576           | 3,96       |
| <b>Totale</b>           | <b>115.423</b> | <b>100</b> |

Tabella 2. Preparazioni pediatriche allestite dalle UUOO di Farmacia nell'anno 2003.

| Gruppo ATC                 | Unità prodotte | %          |
|----------------------------|----------------|------------|
| A app. gastrointestinale   | 28.639         | 24,81      |
| B sangue ed emop.          | 7513           | 6,51       |
| C sist. cardiovascolare    | 36.842         | 31,92      |
| D dermatologici            | 2054           | 1,78       |
| H prep. ormonali sistemici | 6721           | 5,82       |
| J antimicrobici gen.       | 10.160         | 8,80       |
| L antineoplastici e imm.   | 723            | 0,63       |
| M sist. muscolo scheletr.  | 3176           | 2,75       |
| N sist. nervoso            | 8940           | 7,75       |
| P antiparassitari          | 1369           | 1,19       |
| R sist. respiratorio       | 262            | 0,23       |
| S organi di senso          | 2791           | 2,42       |
| V vari                     | 6233           | 5,40       |
| <b>Totale</b>              | <b>115.423</b> | <b>100</b> |

ciazione) e del gruppo C09AA (Ace-inibitori, non associati) sono risultati i più prescritti: 43% e 29,9% rispettivamente.

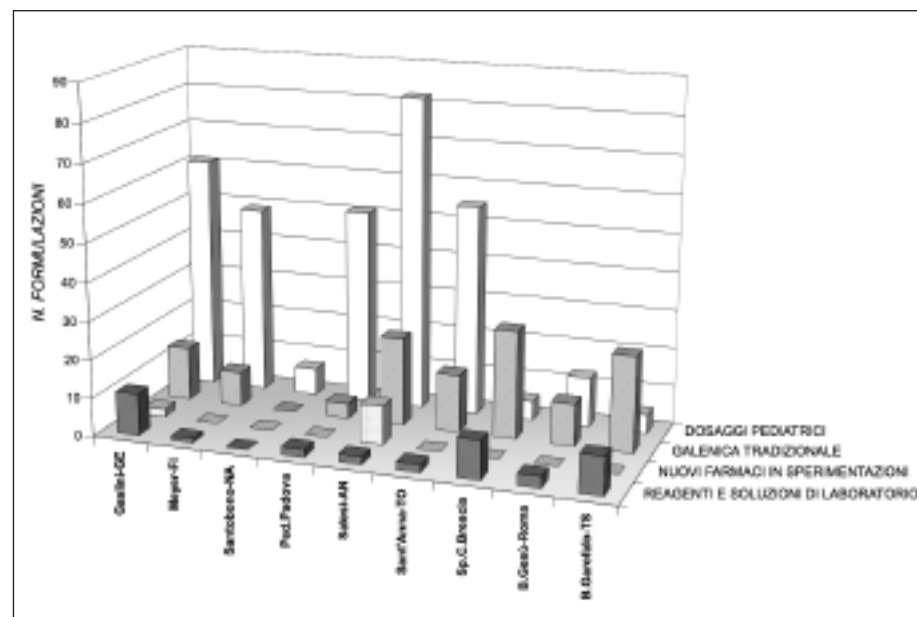


Figura 1. Numero di formulazioni, distinte per tipologia, utilizzate per l'allestimento di preparazioni galeniche, realizzate nelle farmacie ospedaliere afferenti alla Conferenza nell'anno 2003.

### Quali quantità

I principi attivi maggiormente prescritti sono stati captopril, spironolattone da solo o associato a idroclorotiazide o furosemide, warfarin, fenitoina e propranololo (Tabella 3). Non sono stati inclusi nella Tabella 3 gli integratori dietetici quali il calcio carbonato, la vitamina E, gli aminoacidi chetoanaloghi, l'arginina, ecc. (26.000 unità prodotte, pari al 22,52%) e i farmaci a dosaggi personalizzati per i quali sono disponibili i principi attivi puri, senza la necessità di ricorrere a specialità registrate (13.400 unità prodotte, pari all'11,62%).

Nella Tabella 3 sono riportati anche gli ospedali che hanno contribuito alla produzione dei

Tabella 3. Preparazioni galeniche, con principio attivo da specialità medicinali registrate, più frequentemente allestite dalle UUOO di farmacia nell'anno 2003 (\*).

| Principio attivo   | Unità prodotte | %            | GE           | PD           | AN           | TO          | FI           | NA          |
|--|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
| Captopril (dosaggi personalizzati) cartine/cps                 | 11.152         | 9,66         | 4522         | 2395         | 300          | 2775        | 1160         | -           |
| Spirolattone+idrocortisone (dosaggi pers.) cartine/cps         | 8.300          | 7,19         | 1250         | 6830         | 200          | 20          | -            | -           |
| Spirolattone (dosaggi personalizzati) cartine/cps              | 5.150          | 4,46         | 1950         | 1150         | 600          | 390         | 1060         | -           |
| Warfarin 0,5-2 mg cps  | 3.200          | 2,77         | -            | 1100         | 1980         | 100         | 20           | -           |
| Fenitoina sodica senza lattosio (dosaggi pers.) cps            | 3.035          | 2,63         | 215          | 145          | 2430         | 130         | 115          | -           |
| Enalapril maleato (dosaggi personalizzati) cartine/cps         | 2.630          | 2,28         | -            | 100          | 2530         | -           | -            | -           |
| Propranololo (dosaggi personalizzati) cps                      | 2.450          | 2,12         | 1270         | 170          | 600          | -           | 410          | -           |
| Abacavir (dosaggi personalizzati) cps                          | 2.210          | 1,91         | -            | -            | -            | -           | 2210         | -           |
| Lamivudina (dosaggi personalizzati) cps                        | 2.140          | 1,85         | -            | -            | -            | -           | 2140         | -           |
| Idrossiurea (dosaggi personalizzati) cartine/cps               | 1.950          | 1,69         | 292          | -            | 600          | 178         | -            | 880         |
| Allopurinolo 10-12 mg cps                                      | 1.630          | 1,41         | -            | -            | 1370         | 260         | -            | -           |
| Ciclosporina 1,2% collirio 10 ml flaconi                       | 1508           | 1,31         | -            | -            | 370          | -           | 1138         | -           |
| Propafenone (dosaggi personalizzati) cps                       | 1.500          | 1,30         | 476          | -            | 1024         | -           | -            | -           |
| Nevirapina (dosaggi personalizzati) cps                        | 1.435          | 1,24         | -            | -            | -            | -           | 1435         | -           |
| l-Tiroxina (dosaggi personalizzati) cps                        | 1.345          | 1,16         | 132          | 765          | 260          | 48          | 140          | -           |
| Omeprazolo 3-5 mg cps  | 1.340          | 1,16         | 105          | 180          | 760          | 243         | 52           | -           |
| Furosemide+spironolattone (dosaggi personalizzati) cartine/cps | 1.248          | 1,08         | 1248         | -            | -            | -           | -            | -           |
| Baclofene 10-30 mg cps   | 1.230          | 1,07         | -            | -            | -            | 1218        | 12           | -           |
| Piridostigmina 4-10 mg cps                                     | 1.050          | 0,91         | -            | -            | 670          | 380         | -            | -           |
| Acido ursodesossicolico (dosaggi pers.) cartine/cps            | 1.000          | 0,87         | 5            | 90           | 200          | 265         | 190          | 250         |
| <b>Totale (primi venti)</b>                                    | <b>55.503</b>  | <b>48,09</b> | <b>11465</b> | <b>12925</b> | <b>13894</b> | <b>6007</b> | <b>10082</b> | <b>1130</b> |

(\*)GE: Gaslini di Genova; PD: AO Padova; AN: Salesi di Ancona; TO: S. Anna di Torino; FI: Meyer di Firenze; NA: Santobono di Napoli.

primi venti principi attivi. Le diversità che ne scaturiscono possono essere attribuite a una maggiore o minore attività di alcune branche specialistiche, oltre che alla capacità di produzione dell'UO di farmacia nelle singole realtà ospedaliere.

## Discussione e considerazioni conclusive

La necessità di ricorrere a formulazioni personalizzate nonché all'uso off-label dei farmaci è un'esigenza assai diffusa nella realtà pediatrica ospedaliera italiana e manifesta concretamente il bisogno di formulazioni pediatriche che consentano trattamenti accurati e favoriscano la compliance del paziente<sup>22</sup>.

### Compito del farmacista ospedaliero

È preciso dovere del farmacista ospedaliero che opera nelle strutture pediatriche fornire supporto tecnico in tal senso, senza sovrapporsi all'industria, valutando la reale necessità e ponendosi come garante di un preparato sicuro, scientificamente corretto e terapeuticamente accettabile grazie alle sue competenze e conoscenze farmaceutiche e farmacologiche.

Una rete di collaborazione tra diversi centri specialistici, rappresentativi di differenti realtà, consente di confrontare esperienze e condurre studi di fattibilità: la "messa in comune" di informazioni, tecniche e conoscenze specifiche è un supporto fondamentale a tutela dei "piccoli vulnerabili pazienti".

Un aspetto di peculiare interesse è la possibilità di sviluppare nuove formulazioni e nuovi farmaci sperimentali come contributo fattivo e professionalmente qualificato della farmacia ospedaliera alle sperimentazioni cliniche non sponsorizzate in neonatologia e pediatria (Figura 1).

### Sviluppare una rete di informazioni

Una rete di informazione che possa coinvolgere tutti i colleghi operanti nel settore e alla quale possano rivolgersi tutti quelli che si trovano in questa necessità, a esclusivo e unico vantaggio del paziente pediatrico, è di fondamentale importanza e in questo intento la SIFO potrebbe fornire il supporto tecnico per mettere in comune le metodiche di allestimento e i protocolli di trattamento di alcune specifiche terapie: poter disporre dell'esperienza di alcuni centri su specifiche patologie e/o terapie consentirebbe, grazie alla comunicazione e alla disponibilità dei colleghi, di confrontare e uniformare i comportamenti.

La pediatria rappresenta un'area della farmacia clinica particolarmente delicata e complessa a causa soprattutto della difficoltà nel reperire informazioni e per questo lo scambio di "notizie" diventa fondamentale.

### Condividere la produzione galenica

A causa dell'elevato numero di richieste nonché del carico di lavoro necessario a espletarlo, la valutazione sistematica dell'attività e il confronto con altre realtà possono contribuire a finalizzare e ottimizzare, anche a livello nazionale, i bisogni terapeutici dei bambini che necessitano di appropriate preparazioni non subito disponibili. In tale ottica, potrebbe essere attivata una rete di farmacie collaborative in modo da allestire preparazioni di maggiore complessità (per esempio, colliri, fiale iniettabili, farmaci per la sperimentazione, ecc.) nella sede a più elevato utilizzo o che possiede le dotazioni strumentali e l'esperienza più qualificate, con sicuro beneficio per il paziente, migliore assicurazione della qualità ed economie di scala.

### Revisione dell'attività regolatoria

È assolutamente necessario, infine, un intervento di riorganizzazione dell'attività regolatoria e una collaborazione tra tutte le figure preposte: il Ministero della Salute, le industrie farmaceutiche, i ricercatori clinici e quanti intervengono e lavorano sulla salute del bambino, per assicurare ai piccoli pazienti una corretta e sicura terapia, non solo a livello ospedaliero ma anche a livello domiciliare.

Seguendo il suggerimento proveniente da due studi australiani<sup>23,24</sup>, un primo passo che gli ospedali pediatrici potrebbero compiere è quello di esigere la modifica del "foglietto illustrativo", accluso alle specialità, in modo da mettere in evidenza l'uso documentato in pediatria, a seconda delle fasce d'età, del farmaco unlicensed o off-label. Tali modifiche non possono ovviamente essere sostitutive dell'autorizzazione emessa dall'organismo regolatorio (AIFA, in Italia), ma possono essere di aiuto al medico prescrittore che raramente può reperire tali informazioni in tempi rapidi e non sempre può valutarne l'attendibilità.

È evidente che l'esigenza di ottimizzare la terapia del neonato e del bambino non possa essere solo una preoccupazione e un'esigenza nella fase di ricovero, ma si deve necessariamente estendere a tutto il periodo di cura assicurando la disponibilità del farmaco nella forma e dose ottimale anche in fase di terapia domiciliare. Tale esigenza è fortemente sentita dalle farmacie ospedaliere maggiormente impegnate nella personalizzazione della terapia.

In diverse realtà ospedaliere il medico, alla dimissione, prescrive il farmaco nella dose e nella forma disponibili sul mercato e indica come ottenere la dose giusta (mediante frantumazioni, diluizioni, ripartizioni). I consigli e i suggerimenti dati appaiono tuttavia inadeguati, poco pratici e non sono sempre sufficienti per assicurare al bambino l'assunzione della dose prescritta.

Alcuni ospedali partecipanti alla conferenza si fanno carico, parzialmente o *in toto*, di assicurare la terapia ottimale anche dopo la dimissione del piccolo paziente mediante l'adozione di procedure codificate<sup>25</sup>. Tuttavia, appare evidente che l'assistenza farmaceutica ottimale del paziente a domicilio non possa essere lasciata alla libera iniziativa o intraprendenza di farmacisti e medici "appassionati", ma è un diritto da assicurare a ogni soggetto.

### Continuità ospedale-territorio

In questa fase le farmacie convenzionate possono fornire un contributo indispensabile nell'assicurare il farmaco necessario sulla base delle indicazioni, suggerimenti e protocolli che il farmacista ospedaliero potrà fornire, eventualmente ricorrendo anche all'ausilio di sospensioni base già pronte utilizzabili come veicolo *ready to use*<sup>26</sup>.

Si auspica che tale collaborazione possa ridare slancio e fornire nuove motivazioni alle preparazioni galeniche

e magistrali realizzabili nella farmacia convenzionata, che, con le Norme di Buona Preparazione, sembrano aver trovato un ostacolo, anziché uno stimolo per un miglioramento della qualità.

È, inoltre, auspicabile un'attenta valutazione del limite imposto dall'attuale normativa che non consente il ricorso a specialità registrate per l'allestimento di dosaggi personalizzati, laddove non sia disponibile il principio attivo in forma pura. Se tale vincolo è in molti casi giustificato, non lo è quando impedisce la disponibilità di farmaci destinati a pazienti particolarmente suscettibili di effetti avversi per dosaggi inappropriati.

### Bibliografia

1. Bouayad S. The need for paediatric clinical trials: the current position. *E J H P* 2003; 9: 16-17.
2. Brewer T, Colditz GA. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions. Current perspective and future needs. *JAMA* 1999; 281: 824-9.
3. Choonara I, Gill A, Nunn A. Drug toxicity and surveillance in children. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 407-10.
4. Hazebrucq G. The ethics of clinical trials in children *E J H P* 2003; 9: 17-9.
5. Ronberts I, Li Wan PO A, Chalmers I. Intellectual property, drug licensing, freedom of information and public health. *Lancet* 1998; 352: 726-9.
6. Pandolfini C, Bonati M. Off-label drug use in children in Europe: a major health issue. *Pharm Dev Regul* 2003; 1: 133-43.
7. Shirkey HC. Editorial comment. *Therapeutic Orphans. J Pediatr* 1968; 72: 119-20.
8. Thompson DF, Helfin NR. Frequency and appropriateness of drug prescribing for unlabeled uses in pediatric patients. *Am J Hosp Pharm* 1987; 44: 792-4.
9. Conroy S, Mcintyre I. The use of unlicensed and off-label medicines in the neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 115-22.
10. Turner S, Gill A, Nunn AJ, et al. Use of off-label and unlicensed drugs in a paediatric intensive care unit. *Lancet* 1996; 347: 549-50.
11. Lopez Martinez R, Cabanas Poy MJ, Oliveras Arenas M, et al. Drug use in neonatal ICU: a prospective study. *Farm Hosp* 2005; 29: 26-9.
12. Serrau R, Le Heuzey MF, Gilbert A, et al. Unlicensed and off-label use of psychotropic medications in French children: a prospective study. *Paed Perinatal Drug Ther* 2004; 6: 14-19.
13. 't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, van den Anker JN, et al. Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. *Eur Respir J* 2004; 23: 310-3.
14. 't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, et al. Unlicensed and off-label prescription of drugs to children: population based cohort study. *BMJ* 2002; 324: 1313-14.
15. Taddei GC. Farmaci orfani e terapie orfane nell'esperienza italiana. In: Viccaro G (a cura di) *Malattie rare e farmaci orfani*. Firenze: Edizioni ETS, 2000: 211-14.
16. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79-82.
17. Yeung VW, Tuleu CLC, Wong ICK. National study of extemporaneous preparations in English paediatric hospital pharmacies. *Paed Perinatal Drug Ther* 2004; 6: 75-80.

18. Nunn AJ. Making medicines that children can take. *Arch Dis Child* 2003; 88: 369-71.
19. Pompilio A, Ciuccarelli F, Mannucci F, et al. Formulazioni pediatriche e dosaggi pediatrici: esperienza del Servizio di Farmacia dell'Azienda G. Salesi di Ancona. *GIFC* 2001; 15: 123.
20. Rocchi F, Raffaelli MP, Marelli G, et al. Sorveglianza prospettica della produzione galenica di dosaggi pediatrici. *GIFC* 2001; 15: 15-20.
21. Meiners MM, Bergsten-Mendes G. Drug prescription for hospitalized pediatric patients: how can the quality be evaluated? *Rev Assoc Med Bras* 2001; 47: 332-7.
22. Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *BJCP* 2005; 59: 674-6.
23. Tan E, Cranswick NE, Rayner CR, et al. Dosing information for paediatric patients: are they really "therapeutic orphans"? *Med J Aust* 2003; 179: 195-8.
24. Chui J, Tordoff J, Reith D. Changes in availability of paediatric medicines in Australia between 1998 and 2002. *BJCP* 2005; 59: 736-42.
25. Manuale delle Procedure, Ospedale G. Salesi, UO di Farmacia, Distribuzione all'utenza. Revis. 01, 09.03.2004; Rapporto tecnico interno, PT04: 1-6.
26. Grusa E. Extemporaneous oral drug formulations. *Hospital Pharmacy Europe (HPE)* 2004; 14: 71-2.