



SIN
SOCIETÀ ITALIANA DI
NEONATOLOGIA

Rocco Agostino

Annabella Braguglia, Maria Letizia Caccamo

Andrea Dotta, Luca Massenzi

Hubert Messner, Elena Sorrentino

Farmacoterapia Neonatale

Guida Pratica con Supporto Interattivo

I Edizione 2009

Analgesici

Amfotericina B

Aminoglicosidi

Anestetici

Antiinfiammatori

Antimicotici

Antiepilettici

Cardiovascolari

Glicopeptici

Ematologici ed emoderivati

Macrolidi

Miorilassanti

Immunoglobuline

Sedativi

Surfattante

Vitamine

Edizioni

BM
Biometra

AMFOTERICINA B



Gruppo terapeutico: Antimicotico naturale

Classificazione ATC: J02AA01, A07AA07

Preparati commerciali:

Fungizone: fl polv 50 mg

Fungilin: sosp 10% 6.000.000 UI 60 ml (1 ml=100.000 UI=100 mg).

Meccanismo d'azione e sensibilità: micostatico e micocida; determina il danno e la morte cellulare per alterazione della permeabilità della membrana dei miceti sensibili attraverso il legame con gli ergosteroli e così, formando radicali liberi, diventa citotossico. Possiede un effetto post-antimicotico sulla *Candida*. Ha azione immunostimolante.

Spettro d'azione ampio: lieviti (*Penicillium*, *Candida spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp*), muffe (*Aspergillus spp*, *Zigomiceti*), funghi dimorfi (*Blastomyces spp*, *Paracoccidioides spp*, *Sporotrix s*, *Coccidioides spp*, *Histoplasma capsulatum*); agisce anche su alcuni protozoi (*Amebe*, *Leishmania brasiliensis*, *Leishmania infantum*, *Trypanosoma brucei*, *Trichomonas spp*).

Farmacocinetica: scarso assorbimento po (<5%) e im. Per ev si ottengono picchi sierici di 0,5-2 mcg/ml che si riducono nelle 24 h successive. Si concentra rapidamente nel polmone, nel fegato e nel rene mentre negli altri tessuti la diffusione è scarsa con concentrazioni pari a un terzo di quelle sieriche; non passa nel liquor e nell'umor vitreo. Legame sieroproteico: > 95%. Emivita: 9,9 h che si prolunga fino a 15 gg per il lento rilascio del farmaco dai depositi epatici. Sconosciuto il metabolismo. Eliminazione principale per via biliare (20%) ed in parte renale (5%). Non dializzabile.

Indicazioni: infezioni micotiche sistemiche e candidosi orale e del tratto gastroenterico; di seconda scelta rispetto alle altre formulazioni della molecola (ABL; ABCL).

Posologia:

- **Infezioni gravi e sepsi:** ev 0,5-1 mg/kg ogni 24 h per i primi 7 gg e 1 mg/kg ogni 48 h successivamente. La terapia va protratta per almeno 4 settimane. Dose cumulativa totale: 25-30 mg/kg (in 4-6 settimane).
- **Infezioni orali e/o gastrointestinali:** po 50 mg/kg ogni 8-12 h dopo i pasti.

Velocità e modalità di somministrazione: ev in 4 h, proteggere dalla luce; po somministrare dopo i pasti.

Effetti indesiderati:

- cardiovascolari: miocardiotoxicità (per dosi 10 volte quelle raccomandate)
- ematologici: anemia, leucopenia, piastrinopenia
- gastrointestinali: vomito, insufficienza epatica, ittero, ipertransaminasemia
- locali: tromboflebite nel sito di infusione
- metabolici: ipopotassiemia, ipomagnesiemia
- neurologici: neurotossicità (per infusione rapida), convulsioni
- renali: riduzione del flusso renale e della filtrazione glomerulare del 20-60%, nefrotossicità dose dipendente con danno dell'epitelio tubulare che determina perdita di potassio e magnesio, ridotto riassorbimento del sodio e acidosi tubulare renale; si manifesta permanentemente per dosi complessive ≥ 4 g in 6 settimane
- vari: brivido, vomito, ipotensione (iniziano 1-3 ore dopo la prima infusione e durano 1-4 ore). I sintomi possono regredire con il prosieguo della terapia o ripetersi ad ogni successiva somministrazione
- febbre.

Interazioni: sinergismo con flucitosina ma aumento della ematotossicità; possibile effetto antagonista di imidazolici e triazolici; aumento della nefrotossicità in associazione a aminoglicosidi e vancomicina; rischio di ipopotassiemia in associazione a farmaci curarizzanti, corticosteroidi, diuretici e aumento della tossicità della digitale.

Attenzioni particolari:

- aumentare l'apporto di Na (> 4 mEq/kg/die) per prevenire la nefrotossicità
- controlli quotidiani di emocromo, elettroliti, funzionalità renale ed esame urine nei primi 4 giorni di terapia e settimanali successivamente
- in caso di insufficienza renale indotta dalla terapia somministrare il farmaco ogni 48 h o ridurre la dose del 50%; in caso di insufficienza renale pre-esistente non sono necessarie modifiche della posologia
- evitare l'associazione con altri farmaci nefrotossici.

Preparazione e diluizione:

- ricostituire il flacone con 10 ml di AD (1 ml=5 mg)
 - diluire 1 ml della soluzione con 49 ml di AD o SG 5% (1 ml=0,1mg).
- Concentrazione max di infusione: 0,1 mg/ml.

Compatibilità ed incompatibilità:

- Compatibilità di soluzione: AD, SG 5, 10, 15 e 20%
- Compatibilità al sito Y: amiodarone, eparina, idrocortisone, sodio bicarbonato, zidovudina
- Incompatibilità di soluzione: soluzioni contenenti AA e/o elettroliti, SF (rischio di precipitazione)
- Incompatibilità: emulsioni lipidiche; amikacina, aztreonam, calcio cloruro, calcio gluconato, cefepime, cimetidina, ciprofloxacina, dopamina, enalapril, fluconazolo, gentamicina, linezolid, magnesio solfato, meropenem, netilmicina, penicillina G, piperacillina/tazobactam, potassio cloruro, propofol, ranitidina, remifentanil, tobramicina.

Conservazione: conservare i flaconi di polvere secca a 2-8°C e al riparo dalla luce; la soluzione ricostituita (5 mg/ml) è stabile per 24 h a temperatura ambiente e al riparo dalla luce o per 1 settimana a 4°C e al riparo dalla luce; la soluzione diluita ($\leq 0,1$ mg/ml) va usata subito dopo la preparazione.

Note bibliografiche:

- Almirante B, Rodriguez D. *Antifungal agents in neonates*. *Pediatr Drugs* 2007;9:1-11.
- Dodds Ashley ES, Lewis R, Lewis JS et al. *Pharmacology of systemic antifungal agents*. *Clin Infect Dis* 2006;43:S28- S39.
- Baley JE, Meyers C, Kliegman RM et al. *Pharmacokinetics, outcome of treatment and effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonate*. *J Pediatr* 1990;116:791-797.
- Koren G, Lau A, Klein J et al. *Pharmacokinetics and adverse effects of amphotericin B in infants and children*. *J Pediatr* 1988;113:559-563.

AMFOTERICINA B COMPLESSO LIPIDICO



Gruppo terapeutico: Antimicotico naturale

Classificazione ATC: J02AA01

Preparato commerciale:

Abelcet: ev fl 100 mg 20 ml (1 ml=5 mg).

Meccanismo d'azione e sensibilità: vedi amfotericina B. In questa preparazione la molecola è associata ad un complesso lipidico formato da 2 diversi fosfolipidi, L-a-Dimiristoilfosfatidilcolina e L-a-Dimiristoilfosfatidilglicerolo, in rapporto 1:1.

Farmacocinetica: scarso assorbimento po. Per ev si ottengono picchi sierici di 1,7 mcg/ml. Migliore diffusione e biodisponibilità rispetto all'amfotericina B. Si concentra soprattutto nelle cellule epatiche e della milza. Assente il passaggio nel liquor e umor vitreo. Legame siero-proteico: >95%. Emivita: 24 h. Metabolismo ed eliminazione sconosciuti. La farmacocinetica non è lineare.

Indicazioni: seconda scelta nelle infezioni micotiche sistemiche.

Posologia: ev 5 mg/kg in due h ogni 24 h. Protrarre la terapia per almeno 4 sett.

Velocità e modalità di somministrazione: ev in 2 h (2,5 mg/kg/h), proteggere dalla luce. Prima di iniziare l'infusione lavare la via con SG 5% per evitare il contatto con altre soluzioni o utilizzare una via dedicata.

Effetti indesiderati: vedi amfotericina B. Le reazioni sono più frequenti nei primi due giorni di trattamento ma meno gravi e meno frequenti rispetto all'amfotericina B. La dose tossica è 20 volte minore rispetto all'amfotericina B. La nefrotossicità è 8-10 volte minore rispetto all'amfotericina B.

Interazioni: vedi amfotericina B.

Attenzioni particolari: controlli periodici di emocromo, elettroliti, funzionalità renale ed epatica ed esame urine.

Preparazione e diluizione: portare il flacone a temperatura ambiente e agitare delicatamente in modo che non ci sia deposito giallo sul fondo. Prelevare la dose del farmaco (1ml/kg) utilizzando un ago di grosso calibro (17-19G) per evitare l'ostruzione; rimuovere l'ago e sostituirlo con l'ago filtro da 5 micron in dotazione; iniettare il farmaco in una siringa per pompe contenente SG 5% per ottenere una concentrazione di 1 mg/ml o di 2 mg/ml. Agitare delicatamente.

Compatibilità ed incompatibilità:

- Compatibilità di soluzione: AD, SG 5% (per diluizioni di 1-2 mg/ml), SG 10% e 15% (per diluizioni di 1 mg/ml)
- Incompatibilità di soluzione: soluzione contenenti AA e/o elettroliti, SF (rischio di precipitazione)
- Incompatibilità: non miscelare con altri farmaci.

Conservazione: conservare i flaconi a 2-8°C al riparo dalla luce. La soluzione diluita può essere conservata per 48 h a 2-8°C e per altre 6 h a temperatura ambiente.

Note bibliografiche:

- Almirante B, Rodriguez D. *Antifungal agents in neonates*. *Pediatr Drugs* 2007;9:1-11.
- Dodds Ashley ES, Lewis R, Lewis JS et al. *Pharmacology of systemic antifungal agents*. *Clin Infect Dis* 2006;43:S28-S39.
- Stronati M, Decembrino L. *Neonatal invasive candidiasis*. *Min Ped* 2006;58:537-549.
- Wurthwein G, Groll AH, Hempel G et al. *Population pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in neonates*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;12:5092-5098.

AMFOTERICINA B LIPOSOMIALE



Gruppo terapeutico: Antimicotico naturale

Classificazione ATC: J02AA01

Preparato commerciale:

AmBisome: ev fl polv 50 mg.

Meccanismo d'azione e sensibilità: vedi amfotericina B. In questa preparazione la molecola viene incorporata in una membrana a doppio strato di liposomi.

Farmacocinetica: scarso assorbimento po. Per ev si ottengono picchi sierici di 7,3 mcg/ml. Migliore diffusione e biodisponibilità rispetto all'amfotericina B. Le formule lipidiche incorporate si concentrano soprattutto nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale epatico e splenico. Scarso passaggio nel liquor e nell'umor vitreo. Legame siero-proteico: > 95%. Emivita: 8 h. Metabolismo ed eliminazione sconosciuti. Questa formulazione è scarsamente nefrotossica perché le dimensioni dei liposomi non consentono la filtrazione glomerulare e il conseguente danno alle cellule dei tubuli distali.

Indicazioni: di prima scelta nelle infezioni micotiche sistemiche per la minore nefrotossicità.

Posologia: ev 2-7 mg/kg ogni 24 h; protrarre il trattamento per 3-4 sett.

Velocità e modalità di somministrazione: ev in 2 h, proteggere dalla luce. Prima di iniziare l'infusione lavare la via con SG 5% per evitare il contatto con altre soluzioni o utilizzare una via dedicata.

Effetti indesiderati: vedi amfotericina B. Reazioni meno severe e meno frequenti. E' 20 volte meno tossica rispetto all'amfotericina B.

Interazioni: vedi amfotericina B.

Attenzioni particolari: controlli periodici di emocromo, elettroliti, funzionalità renale e epatica ed esame urine.

Preparazione e diluizione:

- ricostruire il fl con 12 ml di AD (1 ml=4 mg) e agitare con forza per 30 sec
- utilizzando il filtro da 5 micron fornito, introdurre 1 ml della soluzione in un contenitore sterile contenente 3 ml di SG 5% (1 ml=1 mg). Concentrazione consigliata: < 2 mg/ml.

Compatibilità ed incompatibilità:

- Compatibilità di soluzione: AD, SG 5%
- Incompatibilità di soluzione: soluzione contenenti AA e/o elettroliti, SF (rischio di precipitazione)
- Incompatibilità: non miscelare con altri farmaci

Conservazione: conservare i flaconi di polvere secca a 2-8°C e al riparo dalla luce; la soluzione ricostituita è stabile per 24 h a 2°-8°C; la soluzione diluita va usata subito dopo la preparazione.

Note bibliografiche:

- Almirante B, Rodriguez D. *Antifungal agents in neonates*. *Pediatr Drugs* 2007;9:1-11.
- Stronati M, Decembrino L. *Neonatal invasive candidiasis*. *Min Ped* 2006;58:537-549.
- Dodds Ashley ES, Lewis R, Lewis JS et al. *Pharmacology of systemic antifungal agents*. *Clin Infect Dis* 2006;43:S28-S39.
- Juster-Reicher A, Flidel-Ramos O, Amitay A et al. *High dose liposomal amphotericin B in the therapy of systemic candidiasis in neonates*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:603-607.
- Linder N, Klinger G, Shalit I et al. *Treatment of candidaemia in premature infant: comparison of three amphotericin B preparations*. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:663-667.

CASPOFUNGIN

Gruppo terapeutico: Antimicotici, echinocandine

Classificazione ATC: J02AX04

Preparato commerciale:

Cancidas 50: ev fl polv 50 mg + fl solv 10 ml (1 ml=5 mg)

Meccanismo d'azione e sensibilità: composto semisintetico che inibisce la sintesi della parete di molti funghi filamentosi e lieviti. Spettro d'azione: *Candida spp* (fungicida) e *Aspergillus spp* (fungistatico). Attivo su ceppi resistenti a fluconazolo e amfotericina B. Modesta attività su *Cryptococcus neoformans* che migliora nelle associazioni con amfotericina B o fluconazolo. Non esiste resistenza crociata con altri antimicotici.

Farmacocinetica: picco sierico: 6,5 mcg/ml. Ampiamente distribuito nei tessuti, non passa nel liquor. Emivita: 7,4 h. Metabolizzato lentamente con produzione di metaboliti non attivi; si lega per il 97% alle proteine plasmatiche. Eliminato con le urine (41%, il 2% immodificato) e con le feci (35%). Non è dializzabile.

Indicazioni: infezioni sostenute da *Candida spp* e *Aspergillus spp* multiresistenti, in pazienti intolleranti o non responder ad altre terapie: candidiasi orofaringea ed esofagea, candidiasi invasiva, candidiasi con neutropenia febbrile, aspergillosi polmonare invasiva.

Posologia:

- neonato a termine: ev 1 mg/kg ogni 24 h per 2 gg seguito da 2 mg/kg ogni 24 h

- neonato pretermine: ev 1-2 mg/kg ogni 24 h

Durata: nei pazienti con coltura positiva continuare il trattamento per almeno 14 gg dall'ultima coltura positiva; nella terapia empirica continuare il trattamento per almeno 7 gg dopo la risoluzione della neutropenia e la scomparsa dei sintomi.

Velocità e modalità di somministrazione: ev in 60 min.

Effetti indesiderati: rari e modesti, minori di quelli osservati con amfotericina B e fluconazolo.

- cardiovascolari: tromboflebite
- dermatologici: rash
- gastrointestinali ed epatici: vomito, diarrea, ipertransaminasemia, iperfosfatemia alcalina, iperbilirubinemia
- metabolici: ipopotassiemia, ipercalcemia
- renali: ipercreatininemia
- febbre.

Interazioni: limitate in quanto non inibisce gli enzimi della famiglia del citocromo P450. La rifampicina inizialmente ne aumenta la concentrazione plasmatica e in seguito la riduce. Fenitoina, carbamazepina e desametasone riducono i livelli plasmatici. Sinergismo con amfotericina B e voriconazolo; antagonismo con fluconazolo.

Attenzioni particolari:

- monitorare la funzionalità epatica, gli elettroliti e l'emocromo con formula
- ridurre del 30-50% la dose in caso di insufficienza epatica moderata.

Preparazione e diluizione:

- ricostituire il flacone con 10 ml di SF o AD (1 ml=5 mg)

- diluire 1 ml della soluzione con 24 ml di SF o AD (1 ml=0,2 mg). Concentrazione max: 0,5 mg/ml.

Compatibilità ed incompatibilità:

- Compatibilità di soluzione: AD, SF e Ringer lattato
- Compatibilità al sito Y: nessuna
- Incompatibilità di soluzione: soluzioni contenenti destrosio o altri farmaci.

Conservazione: ricostituzione iniziale: stabile per 1 h a temperatura <25°C; diluizione finale: stabile 24 h a temperatura ambiente, 48 h a 2-8°C.

Note bibliografiche:

- Almirante B, Rodríguez D. *Antifungal agents in neonates: issues and recommendations*. Paediatr Drugs 2007;9:311-321.

- Smith PB, Steinbach WJ, Cotten CM et al. *Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant.* J Perinatol 2007;27:127-129.
- Wagner C, Graninger W, Presterl E et al. *The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, haemodynamics and clinical applications.* Pharmacology 2006;78:161-177.
- Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL et al. *Pharmacokinetics, safety and tolerability of caspofungin in children and adolescents.* Antimicrob Ag Chemother 2005;49:4536-4545.
- Odio CM, Araya R, Pinto LE et al. *Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis.* Pediatr Infect Dis J 2004;23:1093-1097.

FLUCITOSINA



Gruppo terapeutico: Antimicotico, derivato fluorato della citosina

Classificazione ATC: J02AX01

Preparato commerciale:

Ancotil: fl sol 2,5 g 250 ml (1 ml=10 mg).

Meccanismo d'azione e sensibilità: micostatico o fungicida, a seconda delle concentrazioni e del tipo di contatto, per inibizione della sintesi proteica attraverso la formazione di 5-fluoruracile, potente antimetabolita della citosina. Spettro d'azione limitato a *Candida spp*, *Cryptococcus spp*, *Aspergillus spp*. Le resistenze sono frequenti.

Farmacocinetica: assorbito al 90% po con picchi medi di 57 mcg/ml raggiunti dopo 2,5 h (livelli terapeutici 35-70 mcg/ml; livelli tossici >100 mcg/ml). Buona diffusione nei tessuti. Passa nel liquor con concentrazioni che sono circa il 74% di quelle sieriche. Legame siero-proteico: <5%. Emivita: 7,4 h. Non viene metabolizzato ed è eliminato immodificato per il 90-95% per via renale tramite filtrazione glomerulare. E' dializzabile.

Indicazioni: candidiasi invasiva e meningite da *Candida spp*, in associazione ad amfotericina B.

Posologia: ev, po 50-100 mg/kg ogni 12-24 h. La terapia va protratta per 2-4 sett in base al tipo e alla gravità dell'infezione.

Velocità e modalità di somministrazione: ev in 20-40 min proteggendo il farmaco dalla luce; usare dei filtri che possano eliminare eventuali cristalli. In Italia non sono disponibili prodotti per uso orale ma la soluzione ev può essere somministrata anche po: somministrare per gavage in 15 min per ridurre i disturbi gastrointestinali.

Effetti indesiderati:

- ematologici: anemia, piastrinopenia, leucopenia
- gastrointestinali: vomito, diarrea, colite ulcerosa, insufficienza epatica
- metabolici: ipopotassiemia, acidosi metabolica
- neurologici: convulsioni
- renali: iperazotemia, ipercreatininemia.

Interazioni: sinergismo con amfotericina B (aumento dell'ematotossicità) e fluconazolo. Aumenta la tossicità di: aminoglicosidi (nefrotossicità), zidovudina e ganciclovir (ematotossicità), citarabina (leucopenia). Ridotto assorbimento in presenza di antiacidi e sali di alluminio e magnesio.

Attenzioni particolari:

- monitorare l'emocromo, la funzionalità epatica, la funzionalità renale, gli elettroliti
- utilizzare con cautela in caso di depressione midollare
- se usato in monoterapia sono frequenti le resistenze; in caso di associazione con amfotericina B iniziare la somministrazione di flucitosina dopo almeno 24 h
- dopo la quarta dose controllare il picco plasmatico (dopo 1 h dall'inizio dell'infusione ev o dopo 2 h dalla dose po)
- mantenere il livello valle >25 mcg/ml (eseguire il prelievo subito prima della somministrazione) per evitare l'insorgenza di resistenze
- 5 ml di soluzione contengono 0,69 mmol di Na⁺
- in caso di insufficienza renale modificare l'intervallo per mantenere le concentrazione sieriche <80 mcg/ml: se clearance della creatinina <50 ml/min usare un intervallo tra le dosi di 12 h; se <20 ml/min somministrare ogni 24 h.

Compatibilità ed incompatibilità: la soluzione non deve essere miscelata con altri farmaci.

- Compatibilità di soluzione: SF, SG 5% e 10%

Conservazione: conservare a 18-25°C al riparo dalla luce: sopra i 25°C può trasformarsi in 5-fluorouracile, con azione citostatica mentre se conservato sotto i 18°C precipita e va riscaldato a 80°C per non più di 30 minuti.

Note bibliografiche:

- Almirante B, Rodríguez D. Antifungal agents in neonates: issues and recommendations. *Paediatr Drugs* 2007;9:311-321.
- Stronati M, Decembrino L. Neonatal invasive candidiasis. *Minerva Pediatr* 2006;58:537-549.
- Frattarelli DA, Reed MD, Giacoia GP, Aranda JV. Antifungals in systemic neonatal candidiasis. *Drugs* 2004;64:949-968.
- Baley JE, Meyers C, Kliegman RM et al. Pharmacokinetics outcome of treatment and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr* 1990;116:791-797.

FLUCONAZOLO



Gruppo terapeutico: Antimicotico, triazolico

Classificazione ATC: J02AC01

Preparati commerciali:

Diflucan: po susp 1% 70 ml (1 ml=10 mg)

Diflucan, Elazor, Fluconazolo (Sandoz): fl 100 mg 50 ml (1ml=2 mg).

Meccanismo d'azione e sensibilità: modifica la membrana cellulare dei miceti per inibizione della sintesi dell'ergosterolo. Spettro d'azione ampio: lieviti (*Candida spp*, *Criptococcus spp*, *Malassezia spp*), muffe (dermatofiti), funghi dimorfi (*Blastomyces spp*, *Sporotrix spp*, *Coccidioides spp*, *Histoplasma spp*).

Farmacocinetica: buon assorbimento (circa 90%) po, non influenzato dal cibo, con picchi di 1-2 mcg/ml raggiunti dopo 30-90 min. Per ev picchi di 2-4 mcg/ml nella fase di equilibrio. Buona diffusione nei tessuti. Passa nel liquor (70% della concentrazione sierica). Legame siero-proteico: 11%. Emivita: 15-25 h (nei prematuri <29 sett 73,6 h ad 1 giorno di vita e 46,6 h a 12 giorni di vita). Eliminato per l'80% per via renale (filtrazione glomerulare). E' dializzabile.

Indicazioni: infezioni locali (mughetto, candidosi orofaringea e del tratto gastroenterico) e infezioni sistemiche da *Candida spp*; meningite da *Criptococco*. Prevenzione delle infezioni fungine nei prematuri (livello di prova II).

Posologia:

- **Mughetto:** po 1 mg/kg ogni 24 h
- **Candidosi orofaringea:** po attacco: 6 mg/kg, mantenimento (dopo 24 h): 2-3 mg/kg ogni 24 h
- **Candidosi sistemica:** ev attacco: 12 mg/kg, mantenimento (dopo 24 h): 6 mg/kg ogni 24 h

Intervallo fra le dosi di mantenimento in rapporto all'età postmestruale e postnatale:

Epm (sett)	Età postnatale (gg)	Intervallo dosi (h)
< 30	0-14	72
	> 14	48
30-36	0-14	48
	> 14	24
37-44	0-7	48
	> 7	24
> 44	tutte le età	24

La terapia va protratta per 2-4 sett in base al tipo di infezione.

- **Prevenzione in neonati a rischio:** ev 3 mg/kg ogni 72 h.

Velocità e modalità di somministrazione: ev in 60-120 min. Velocità max d'infusione: 3 mg/min.

Effetti indesiderati:

- dermatologici: rash
- ematologici: leucopenia, piastrinopenia
- gastrointestinali: vomito, diarrea, epatotossicità con aumento enzimi epatici
- neurologici: convulsioni.

Controindicazioni: insufficienza epatica, concomitante terapia con cisapride (aumentato rischio di aritmie).

Interazioni: in associazione a warfarin vi è un aumento del tempo di protrombina; aumento delle concentrazioni sieriche di midazolam, fenitoina, teofillina e zidovudina; riduzione dell'emivita con rifampicina e della concentrazione sierica con cimetidina. Antagonismo con caspofungin.

Attenzioni particolari:

- controllare la funzionalità epatica e renale e l'emocromo
- la soluzione contiene Na (7,5 mmol)
- in caso di insufficienza renale vedi Appendice.

Preparazione e diluizione: concentrazione consigliata: 2 mg/ml.

Compatibilità ed incompatibilità:

- Compatibilità di soluzione: SF, SG 20%, sol Ringer lattato
- Incompatibilità: non infondere contemporaneamente ad altri farmaci.

Conservazione: la sospensione po è stabile per 2 settimane a temperatura ambiente.

Note bibliografiche:

- Weitkamp J-H, Ozdas A, LaFleur B, Potts AL. *Fluconazole prophylaxis for prevention of invasive fungal infections in targeted highest risk preterm infants limits drug exposure.* J Perinatol 2008;28:405-411.
- Almirante B, Rodríguez D. *Antifungal agents in neonates: issues and recommendations.* Paediatr Drugs 2007;9:311-321.
- Manzoni P, Stolfi I, Pagni L et al. *A multicenter randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates.* N Engl J Med 2007;356:2483-2495.
- Stronati M, Decembrino L. *Neonatal invasive candidiasis.* Minerva Pediatr 2006;58:537-549.
- Brammer KW, Coates PE. *Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:325-329
- Saxen H, Hoppu K, Pohjavuori M. *Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life.* Clin Pharmacol Ther 1993;54:269-277.

KETOCONAZOLO

Gruppo terapeutico: Antimicotico, imidazolico

Classificazione ATC: J02AB02

Preparato commerciale:

Nizoral cpr 200 mg (non in commercio in Italia).

Meccanismo d'azione e sensibilità: fungicida ad alte dosi, danneggia la permeabilità della membrana cellulare fungina inibendo la sintesi dell'ergosterolo. Spettro d'azione ampio: *Candida spp*, dermatofiti, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*.

Farmacocinetica: assorbimento orale del 75% dose-dipendente con picchi sierici di 3-4 mcg/ml; buona diffusione nei tessuti ma scarsa nel liquor. Legame siero-proteico: 84-99%. Emivita: 8-9 h. Intensa metabolizzazione epatica con produzione di metaboliti inattivi. Eliminazione per via biliare ed in minima parte per via renale.

Indicazioni: seconda scelta nelle infezioni sistemiche da miceti sensibili, ad eccezione della meningite da miceti.

Posologia: po: 3,3-6,6 mg/kg ogni 24 h.

La terapia va protratta per 2-4 sett in base al tipo di infezione.

Modalità di somministrazione: somministrare con il pasto per ridurre gli effetti indesiderati gastrointestinali.

Effetti indesiderati:

- dermatologici: rash
- ematologici: piastrinopenia, leucopenia, anemia emolitica
- endocrinologici: insufficienza corticosurrenale (trattamenti prolungati con dosaggi elevati)
- gastroenterologici: vomito, diarrea, sanguinamento gastrointestinale, ipertransaminasemia, iperfosfatemia alcalina, ittero, tossicità epatica anche fatale
- neurologici: agitazione, letargia, fontanelle bombate
- febbre, anafilassi.

Interazioni: sinergismo con flucitosina. Antagonismo con amfotericina B. Aumento dell'epatotossicità con rifampicina, isoniazide e cimetidina. Rischio di aritmie con cisapride. Prolungamento dell'effetto sedativo con midazolam. Aumento della tossicità con digossina. Aumento della concentrazione plasmatica di metilprednisolone e fenitoina. Aumento del rischio di emorragia con gli anticoagulanti orali. Ridotto assorbimento con antiacidi e sodio bicarbonato.

Attenzioni particolari:

- monitoraggio attento della funzionalità epatica
- possibili resistenze nei trattamenti prolungati
- non somministrare nelle 2 settimane successive ad un trattamento topico con corticosteroidi per il rischio di sensibilizzazione.

Preparazione e diluizione: sciogliere 1 cpr in 10 ml di AD (1 ml=20 mg).

Conservazione: a 20-25°C.

Note bibliografiche:

- Como JA, Dismukes WE. *Oral azole drugs as systemic antifungal therapy*. N Engl J Med 1994;330:263-272.
- Bardare M, Tortorano AM, Pietrogrande MC et al. *Pharmacokinetics of ketoconazole and treatment evaluation in candidal infections*. Arch Dis Child 1984;59:1068-1071.
- Saule H. *Treatment of severe Candida infections with ketoconazole in newborn and young infants*. Dtsch Med Wochenschr 1983;108:1676-1680.

MICONAZOLO

Gruppo terapeutico: Antimicotico, imidazolico

Classificazione ATC: A01AB09 (gel orale)..

Preparati commerciali:

Daktarin, Micotef: gel orale 2%

Monistat: ev fl polv 200 mg + fl solv 20 ml (1 ml=10 mg) (non in commercio in Italia).

Meccanismo d'azione e sensibilità: danneggia la permeabilità della membrana cellulare fungina inibendo la sintesi dell'ergosterolo. Spettro d'azione ampio: *Candida spp*, dermatofiti, *Criptococcus*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides spp*. Ha anche effetto antibatterico su alcuni germi Gram-positivi (stafilococchi e streptococchi).

Farmacocinetica: assorbimento orale discreto (al contrario della nistatina) con picchi di 1-10 mcg/ml; buona diffusione nei tessuti ma scarsa nel liquor. Legame siero-proteico: >95%. Emivita: 20 h. Intensa metabolizzazione epatica con produzioni di metaboliti inattivi. Eliminazione prevalente per via biliare ed in minima parte per via renale; eliminato parzialmente anche con le feci. Non dializzabile.

Indicazioni: seconda scelta nelle infezioni sistemiche da miceti e del tratto digerente (mughetto); non è indicato nelle meningiti se non per via intratecale. Per la sua attività antibatterica, può essere utilizzato per il trattamento delle micosi cutanee con superinfezioni da Gram-positivi. Profilassi delle infezioni fungine nei prematuri.

Posologia:

- gel orale: 2,5 ml ogni 8 h

- ev: 6-10 mg/kg ogni 8 h; dose max in infusione 15 mg/kg

- intratecale: 20 mg ogni 24 h.

La terapia va protratta per 2-4 sett in base al tipo di infezione.

Velocità e modalità di somministrazione: ev in 30-60 min.

Effetti indesiderati:

- cardiovascolari: tachicardia, aritmie (infusione rapida)
- dermatologici: rash
- ematologici: piastrinopenia, leucopenia, neutropenia, anemia
- epatici: iperbilirubinemia
- locali: tromboflebite
- metabolici: iposodiemia, ipertrigliceridemia
- neurologici: tremori, convulsioni, kernicterus
- febbre.

Interazioni: antagonismo con amfotericina B; rischio di aritmie con cisapride; rischio di emorragie con anticoagulanti orali; aumenta la neurotossicità della fenitoina.

Controindicazioni: concomitante terapia con cisapride.

Attenzioni particolari:

- controllare emocromo, bilirubina, elettroliti e trigliceridi
- più efficace della nistatina per il trattamento delle micosi del cavo orale.

Preparazione e diluizione:

- ricostituire il flacone ev con l'apposito solvente (1 ml=10 mg)

- diluire 1 ml della soluzione ottenuta con 10 ml di SF (1 ml=1 mg).

Compatibilità ed incompatibilità:

- Compatibilità di soluzione: SF, SG 5%

- Incompatibilità: amfotericina B.

Conservazione: la soluzione è stabile per 24 h a temperatura ambiente.

Note bibliografiche:

- Wainer S, Cooper PA, Funk E et al. *Prophylactic miconazole oral gel for the prevention of neonatal fungal rectal colonization and systemic infection.* *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:713-716.
- Clarke M, Davies DP. *Neonatal systemic candidiasis treated with miconazole.* *Br Med J* 1980;281;354.

MICONAZOLO DERMATOLOGICO

Gruppo terapeutico: Antimicotico, antibatterico

Classificazione ATC: D01AC02

Preparato Commerciale:

Daktarin: cr, polv, schiuma 2% 30g

Miconal: cr 2% 30 g, polv 2% 20 g

Micotef: cr 2% 30 g

Prilagin: cr 2% 30 g, latte 2% 30 g.

Meccanismo d'azione: alterazione nella sintesi della membrana cellulare.

Indicazioni: micosi della cute e degli annessi.

Posologia:

- trattamento cutaneo: applicazioni ogni 12 h fino a 7-15 gg dalla scomparsa dei sintomi.

Controindicazioni: alterazioni della funzionalità epatica.

Interazioni: incremento dell'effetto degli ipoglicemizzanti orali: utile ridurne le dosi.

Attenzioni particolari:

- in caso di uso concomitante con farmaci anticoagulanti monitorare i valori delle prove di coagulazione
- in caso di assunzione di miconazolo e fenitoina monitorare la concentrazione ematica di entrambi.

Conservazione: temperatura <25°C.

NISTATINA

Gruppo terapeutico: Antimicotico, derivato polienico

Classificazione ATC: A07AA02

Preparato commerciale:

Mycostatin, Nistatina: sosp orale 100.000.000 UI 100 ml (1 ml=100.000 UI).

Meccanismo d'azione e sensibilità: effetto fungicida e fungostatico, a seconda della concentrazione o della sensibilità del microorganismo, per alterazione della membrana cellulare micotica. Spettro d'azione limitato alla *Candida spp.*

Farmacocinetica: assorbimento gastrointestinale molto scarso; inizio azione: 24-72 h; eliminato esclusivamente con le feci.

Indicazioni: candidiasi gastrointestinale, profilassi delle infezioni fungine nei neonati prematuri.

Posologia:

- neonato pretermine: 0,5-1 ml ogni 6 h
- neonato a termine: 1-2 ml ogni 6 h

Proseguire la terapia per 48-72 h dopo la guarigione per prevenire le recidive.

Velocità e modalità di somministrazione: somministrare direttamente in bocca dopo la poppata.

Effetti indesiderati: vomito, diarrea, rash cutaneo.

Attenzioni particolari:

- più efficace del miconazolo sulle infezioni micotiche del tratto distale dell'intestino
- resistenza crociata con amfotericina B.

Conservazione: conservare al riparo della luce e a temperatura ambiente.

Note bibliografiche:

- Burwell LA, Kaufman D, Blakely J et al. *Antifungal prophylaxis to prevent neonatal candidiasis: a survey of perinatal physician practices.* Pediatrics 2006;118:1019-26.
- Sims ME, Yoo Y, You H et al. *Prophylactic oral nystatin and fungal infections in very low birth weight infants.* Am J Perinatol 1988;5:33-36.