



**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

## AZITROMICINA

**Gruppo terapeutico:** Antibatterico, macrolide a 15 atomi di carbonio

**Classificazione ATC:** J01FA10

### Preparati commerciali:

**Azitrocin, Ribotrex, Trozocina, Zitromax:** po fl polv 4% 1,5 g

**Zitromax:** ev fl polv 500 mg.

**Meccanismo d'azione e sensibilità:** batteriostatico e battericida per inibizione della sintesi proteica batterica tramite fissazione sulla frazione 50S del ribosoma. Azione antinfiammatoria. Spettro d'azione ampio: cocchi e bacilli Gram-positivi, alcuni cocchi e bacilli Gram-negativi (*Bordetella pertussis*, *Legionella*, *Campylobacter*), anaerobi. Attiva anche su: *Chlamydie*, *Mycoplasmi* (*Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma*), *Spirochete* (*Treponema*, *Borrelia*) e *Toxoplasma gondii*.

**Farmacocinetica:** biodisponibilità orale del 35-40% con picchi di 0,21 mcg/ml raggiunti entro 2,4 h. L'assunzione o la presenza di cibo non modifica l'assorbimento e il picco sierico mentre può attenuare gli eventuali effetti indesiderati di tipo gastrointestinale. Picchi sierici dopo somministrazione ev di 2,4 mcg/ml. Buona diffusione nei tessuti e all'interno dei fagociti con concentrazioni superiori di 100-200 volte a quelle sieriche. Penetra scarsamente nel liquor. Passa la barriera placentare. Legame siero-proteico: 7-50%. Emivita: > 60 h. Scarsamente metabolizzata a livello epatico ed eliminata per via biliare ed in minima parte per via renale (6%).

**Indicazioni:** infezioni sostenute da germi sensibili in particolare *Chlamydie*, *Mycoplasmi*, *Bordetella pertussis* e come alternativa alle penicilline nelle allergie. Prevenzione della BPD: riduce la durata della ventilazione meccanica e la mortalità (livello di prova II). Toxoplasmosi congenita: nei casi di neutropenia dovuta all'associazione pirimetamina-sulfadiazina.

### Posologia:

- **Pertosse:** po 10 mg/kg ogni 24 h per 5 gg
  - **Infezione da *Chlamydia*:** po 20 mg/kg ogni 24 h per 3 gg
  - **Altre infezioni:**
    - età postnatale ≤ 7 gg: po 5 mg/kg ogni 24 h
    - età postnatale > 7 gg: po 10 mg/kg ogni 24 h
  - **BPD:** po 10 mg/kg ogni 24 h per 7 gg seguita da 5 mg/kg ogni 24 h per 5 sett
  - **Toxoplasmosi congenita:** po cicli di 10 mg/kg ogni 24 h per 3 gg da ripetere ogni 10 gg
- Se non è possibile la somministrazione po utilizzare la via ev alla dose di 5 mg/kg ogni 24 h.

**Velocità e modalità di somministrazione:** ev in 1 h. Non infondere altri farmaci utilizzando la stessa via venosa.

**Effetti indesiderati:** meglio tollerata di altri macrolidi; rash, vomito, diarrea, ipertransaminasemia, epatite colestatica (rara), neutropenia.

**Controindicazioni:** insufficienza epatica grave.

**Interazioni:** aumenta i livelli sierici di carbamazepina, ciclosporina, digossina, fenitoina, fenobarbital e zidovudina. Potenzia l'azione anticoagulante delle cumarine.

### Attenzioni particolari:

- evitare l'assunzione contemporanea di azitromicina ed antiacidi in quanto si potrebbe avere una riduzione delle concentrazioni sieriche dell'azitromicina
- controllo della funzionalità epatica nelle terapie prolungate

### Preparazione e diluizione:

- ev: diluire il fl con 4,8 ml di AD (1 ml=100 mg) e agitare bene
- diluire 1 ml della soluzione con 9 ml di soluzione compatibile (1 ml=10 mg)
- diluire 1 ml della soluzione con 4 ml di soluzione compatibile (1 ml=2 mg). Concentrazione max: 2 mg/ml
- po: seguire le istruzioni della casa farmaceutica (1 ml=40 mg).

**Compatibilità ed incompatibilità:** sconsigliata l'infusione con altri farmaci.

- Compatibilità di soluzione: SF, SG 5%, Ringer lattato.

- Incompatibilità: amikacina, aztreonam, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime, clindamicina, famotidina, fentanyl, furosemide, gentamicina, imipenem-cilastatina, morfina, piperacillina-tazobactam, potassio cloruro, ticarcillina-clavulanato, tobramicina.

**Conservazione:** la soluzione ev diluita è stabile per 24 h a temperatura ambiente e per 7 gg a 4-8°C; la sospensione orale è stabile per 5 gg a temperatura ambiente e per 21 gg a 4-8°C. Non somministrare soluzioni con particelle in sospensione.

**Note bibliografiche:**

- Ballard HO, Anstead MI, Stook LA. *Azithromycin in extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study.* Resp Res 2007;8:41-49.
- Chen CJ, Wu KG, Tang RB et al. *Characteristics of Chlamydia trachomatis infection in hospitalized infants with lower respiratory tract infection.* J Microbiol Immunol Infect 2007;40:255-259.
- Jacobs RF, Maples HD, Aranda JV et al. *Pharmacokinetics of intravenously administered azithromycin in pediatric patients.* Pediatr Infect Dis J 2005;24:34-39.
- Nahata MC, Korani KI, Gadgil SD et al. *Pharmacokinetics of azithromycin in pediatric patients after oral administration of multiple doses of suspension.* Antimicrob Ag Chemother 1993;37:314-316.

## CLARITROMICINA



**Gruppo terapeutico:** Antibatterico, macrolide a 14 atomi di carbonio

**Classificazione ATC:** J01FA09

**Preparati commerciali:**

**Klacid, Macladin, Veclam:** fl polv 500 mg + f solv 10 ml (1 ml=50 mg); po fl sosp 2,5% 100 ml (1 ml=25 mg).

**Meccanismo d'azione e sensibilità:** batteriostatico e battericida su Gram-positivi per inibizione della sintesi proteica batterica tramite fissazione sulla frazione 50S del ribosoma. Spettro d'azione ampio: cocci e bacilli Gram-positivi, alcuni cocci e bacilli Gram-negativi (*Bordetella pertussis*, *Legionella*, *Campylobacter*), anaerobi. Attiva anche su: *Chlamydie*, *Mycoplasmi* (*Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma*), *Spirochete* (*Treponema*, *Borrelia*).

**Farmacocinetica:** assorbimento orale del 50-55% (il cibo ne ritarda l'assorbimento) con picchi serici di 3,7 mcg/ml dopo 3 h; picchi serici di 7 mcg/ml dopo somministrazione ev. Diffonde nei tessuti e si ritrova all'interno dei fagociti con concentrazioni superiori a quelle sieriche; penetra scarsamente nel liquor. Legame siero-proteico: 60-70%. Emivita: 3-4 h. Metabolizzato dal fegato con produzione di metaboliti attivi (14-OH claritromicina). Eliminato per via renale nel 30-40% in forma immodificata e nel 15% come metaboliti; la parte restante viene eliminata per via biliare.

**Indicazioni:** infezioni sostenute da germi sensibili, in particolare *Chlamydie*, *Mycoplasmi* e *Bordetella pertussis*.

**Posologia:**

- po 7,5 mg/kg ogni 12 h
- ev 5 mg/kg ogni 12 h.

**Velocità e modalità di somministrazione:** ev in 1 h.

**Effetti indesiderati:** rash, vomito, diarrea, ipertransaminasemia, epatite colestatica (rara), neutropenia. Reazioni locali: tromboflebite.

**Controindicazioni:** allergia ai macrolidi, insufficienza epatica grave, concomitante terapia con cisapride.

**Interazioni:** aumenta i livelli sierici di teofillina, acido valproico, fenitoina, carbamazepina, cisapride (insorgenza di aritmie fatali), digossina (monitoraggio livelli digossina) e midazolam. Riduzione dei livelli sierici in associazione con cimetidina, ketoconazolo e rifampicina.

**Attenzioni particolari:**

- controllo della funzionalità epatica
- controllo della digossinemia se somministrata in associazione alla digitale
- in caso di insufficienza renale vedi Appendice.

**Preparazione e diluizione:**

- ev: diluire il flacone con 10 ml di AD (1 ml=50 mg)
- diluire 1 ml della soluzione con 9 ml di soluzione compatibile (1 ml=5 mg)
- diluire 1 ml della soluzione con 4 ml di soluzione compatibile (1 ml=1 mg). Concentrazione max di infusione: 1-2 mg/ml.

**Compatibilità di soluzione:** AD, SF, SG 5%.

**Conservazione:** la sospensione po è stabile per 14 gg a temperatura ambiente; la soluzione ev diluita è stabile per 24 h a temperatura ambiente.

**Note bibliografiche:**

- Cultrera R, Saraceni S, Germani et al. *Molecular evidence of ureaplasma urealyticum and ureaplasma parvum colonization in preterm infants during respiratory distress syndrome.* BMC Infections Disease 2006;6:166-177.
- Waites KB, Katz B, Schelonka RL. *Mycoplasma and Ureaplasmas as neonatal pathogens.* Clin Microbiol 2005;5:757-789.
- Gan VN, Chu SY, Kusmiesz HT et al. *Pharmacokinetics of clarithromycin suspension in infants and children.* Antimicrob Ag Chemother 1992;36:2478-2480.

## ERITROMICINA ETILSUCCINATO



**Gruppo terapeutico:** Antibatterico, macrolide a 14 atomi di carbonio

**Classificazione ATC:** J01FA01

**Preparati commerciali:**

**Eritrocina nipio, Eritromicina etilsuccinato:** po sosp 4% 100 ml (1 ml=40 mg)

**Meccanismo d'azione e sensibilità:** attività batteriostatica per inibizione della sintesi proteica batterica tramite fissazione sulla frazione 50S del ribosoma. Attiva su cocci e bacilli Gram-positivi, alcuni cocci e bacilli Gram-negativi, (*Bordetella pertussis*, *Legionella*, *Campylobacter*), anaerobi. Attiva anche su *Treponema*, *Leptospira*, *Borrelia*, *Chlamydie*, *Mycoplasma pneumoniae*. Poco attiva sull'*Ureaplasma*.

**Farmacocinetica:** estere di eritromicina con buon assorbimento orale (dal 40 all'80%). Buona diffusione nei tessuti e nelle cellule soprattutto nei fagociti con concentrazioni superiori a quelle sieriche e picchi sierici di circa 1,1 mcg/ml, tempo di picco 1,8 h; legame siero-proteico 65-90%. Emivita 2,3 h circa. Intensa metabolizzazione epatica (40%) ed eliminazione immodificata prevalentemente per via biliare, con riconcentrazione.

**Indicazioni:** infezioni sostenute da germi sensibili, in particolare *Chlamydie*, *Mycoplasma*, *Bordetella pertussis*. L'eritromicina, agonista della motilina, esercita un effetto procinetico per stimolazione dell'attività contrattile nella fase interdigestiva. Riduce pertanto i residui gastrici e la durata della nutrizione parenterale nell'intolleranza all'alimentazione orale in prematuri (livello di prova II) ma una recente Cochrane ritiene ancora insufficienti le evidenze.

**Posologia:**

- **Infezioni da germi sensibili:**
  - età postnatale  $\leq 7$  gg: po 10 mg/kg ogni 12 h
  - età postnatale  $> 7$  gg: po 10 mg/kg ogni 8 h
- **Infezione da Chlamydia:** po 12,5 mg/kg ogni 6 h per 14 gg
- **Intolleranza all'alimentazione orale in neonati con EG  $\leq 32$  sett:** po 10 mg/kg ogni 6 h per 2 gg, poi 4 mg/kg ogni 6 h per 5 gg
- **Intolleranza all'alimentazione orale in neonati con EG  $> 32$  sett:** po 12,5 mg/kg ogni 6 h per 14 gg.

**Effetti indesiderati:** vomito, diarrea, ipertransaminasemia, epatite colestatica (rara). Sordità reversibile (alte dosi). Stenosi ipertrofica del piloro (raro). Aritmie.

**Controindicazioni:** contemporanea somministrazione di teofillina.

**Interazioni:** aumenta i livelli sierici di teofillina, digossina, carbamazepina, fenitoina e midazolam.

**Attenzioni particolari:** controllare la funzionalità epatica nelle terapie prolungate e modificare la dose in caso di insufficienza renale vedi Appendice.

**Preparazione e diluizione:** seguire le istruzioni della casa farmaceutica.

**Compatibilità ed incompatibilità:**

- Compatibilità di soluzione: AD, SF, Ringer lattato
- Compatibilità al sito Y: aciclovir, aminofillina, amiodarone, cloramfenicolo, cimetidina, enalapril, eparina, fenobarbital, idrocortisone succinato, lidocaina, lorazepam, magnesio solfato, meticillina, midazolam, morfina, penicillina G, ranitidina, sodio bicarbonato
- Incompatibilità di soluzione: SG 5 e 10% (quando non tamponata con bicarbonato di sodio 4%)
- Incompatibilità: ampicillina, ceftazidime, fluconazolo, furosemide, linezolid, metoclopramide.

**Conservazione:** la sospensione ricostituita è stabile per 10 gg a 4-8°C.

**Note bibliografiche**

- Ng E, Shah VS. *Erythromycin for the prevention and treatment of feeding intolerance in preterm infants*. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD001815.
- Aly H, Abdel-Hady H, Khashaba M et al. *Erythromycin and feeding intolerance in premature infants: a randomized trial*. J Perinatol 2007;27:39-43.

- Ng PC, Lee CH, Wong SP, et al. *High-dose oral erythromycin decreased the incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants*. Gastroenterology. 2007;132:1726-1739.
- Nuntnarumit P, Kiatchoosakun P, Tantiprapa W, Boonkasidecha S. *Efficacy of oral erythromycin for treatment of feeding intolerance in preterm infants*. J Pediatr 2006;148:600-605.
- Waites KB, Katz B, Schelonka RL. *Mycoplasma and Ureaplasmas as neonatal pathogens*. Clin Microbiol 2005;15:757-789.
- Patamasugon P, Kaojarern S, Kusmiesz H et al. *Pharmacokinetics of erythromycin ethylsuccinate and estolate in infants under 4 months of age*. Antimicrob Ag Chemother 1981;19:736-739.

## ERITROMICINA LATTOBIONATO



**Gruppo terapeutico:** Antibatterico, macrolide a 14 atomi di carbonio

**Classificazione ATC:** J01FA01

**Preparato commerciale:**

**Eritromicina lattobionato:** fl polv 500 mg + f solv 10 ml (1 ml=50 mg).

**Meccanismo d'azione e sensibilità:** vedi eritromicina etilsuccinato.

**Farmacocinetica:** buona diffusione nei tessuti, nei liquidi pleurico e peritoneale, e intracellulare soprattutto nei fagociti, con concentrazioni superiori a quelle sieriche. Penetra scarsamente nel liquor. Legame siero-proteico 65-90%, picco sierico di 1,9-2,9 mcg/ml, emivita 2-3 h. Intensa metabolizzazione epatica (40%), eliminazione prevalentemente biliare immodificata, con riconcentrazione renale (5%).

**Indicazioni:** infezioni sostenute da germi sensibili, *Chlamydie*, *Mycoplasma*, *Bordetella pertussis*.

**Posologia:** ev 5-10 mg/kg ogni 6 h.

**Velocità e modalità di somministrazione:** ev in 60 min.

**Effetti indesiderati:** vedi eritromicina etilsuccinato.

**Controindicazioni:** vedi eritromicina etilsuccinato.

**Interazioni:** vedi eritromicina etilsuccinato.

**Attenzioni particolari:** controllare la funzionalità epatica nelle terapie prolungate e modificare la dose in caso di insufficienza renale, vedi Appendice).

**Preparazione e diluizione:**

- ricostituire il flacone con l'apposito solvente (1 ml=50 mg)
- diluire 1 ml della soluzione con 9 ml di AD (1 ml=5 mg); concentrazione max di infusione: 1-5 mg/ml.

**Compatibilità ed incompatibilità:** vedi eritromicina etilsuccinato.

**Conservazione:** la soluzione ricostituita è stabile per 24 h a temperatura ambiente e per 2 sett a 4-8°C; la diluizione finale è stabile per 8 h.

**Note bibliografiche:**

- Waites KB, Katz B, Schelonka RL. *Mycoplasma and Ureaplasmas as neonatal pathogens*. Clin Microbiol 2005;15:757-789.
- Baier RJ, Loggins J, Kruger TE. *Failure of erythromycin to eliminate airway colonization with ureaplasma urealyticum in very low birth weight infants*. BMC Pediatrics 2003;3:10-14.
- Waites KB, Sims PJ, Crouse DT et al. *Serum concentrations of erythromycin after intravenous infusion in preterm neonates treated for ureaplasma urealyticum infection*. Pediatr Infect Dis J 1994;13:287-293.

## IMIPENEM-CILASTATINA



**Gruppo terapeutico:** Antibatterico, betalattamina, carbapeneme

**Classificazione ATC:** J01DH51

### Preparati commerciali:

**Imipem Monovial, Tenacid Monovial, Tienam Monovial:** ev fl polv 500 mg + fl solv 100 ml (1 ml=5 mg)

**Imipem, Tenacid, Tienam:** im fl polv 500 mg + fl solv 100 ml (1 ml=5 mg).

**Meccanismo d'azione e sensibilità:** azione battericida per inibizione della sintesi della parete batterica, spesso concentrazione-dipendente. La cilastatina blocca la formazione a livello tubulare di metaboliti nefrotossici e la rapida degradazione dell'imipenem ad opera della deidropeptidasi-1. Ha effetto post-antibiotico sui germi Gram-negativi.

Attivo su Gram-positivi e Gram-negativi, sia aerobi che anaerobi, in particolare su *Pseudomonas aeruginosa*. Più attivo su Gram-positivi che su Gram-negativi rispetto al meropenem. Germi resistenti: stafilococchi meticillino-resistenti, corinebatteri e *Stenotrophomonas maltophilia*, *Chlamydie* e *Rickettsie*. Attività variabile sull'*Enterococco faecium*.

**Farmacocinetica:** buon assorbimento per ev (in un tempo >20 min), per via im presenta circa il 75% della biodisponibilità ev. Buona diffusione nei tessuti e nei liquidi corporei. Si raggiungono concentrazioni efficaci nel tessuto osseo e, a meningi infiammate, anche nel liquor. L'imipenem si lega per circa il 20% alle proteine plasmatiche e la cilastatina per il 40%. Emivita dell'imipenem: circa 3,3 h nei prematuri e 1,86 h nei neonati a termine. Emivita della cilastatina: 9 h. Picco sierico dell'imipenem: 17,7 h nei prematuri e 20,6 h nei neonati a termine. Il 21% dell'imipenem e il 43% della cilastatina vengono eliminati per via renale, soprattutto per filtrazione glomerulare, in forma immodificata, entro 12 h.

**Indicazioni:** infezioni da Gram-positivi e Gram-negativi aerobi ed anaerobi, sepsi nosocomiali, profilassi chirurgica. Non indicato nelle infezioni del SNC.

### Posologia:

Peso (g)	Età postnatale(gg)	Dose (ev mg/kg)	Intervallo (h)
< 1200	≤ 28	20	18-24
1200-1500	≤ 7	20	12
	8-28	20	12
> 1500	≤ 7	25	12
	8-28	25	8
Qualsiasi peso	> 28	25	4

**Velocità e modalità di somministrazione:** ev in 30 min. Nel neonato è preferibile evitare la via im.

### Effetti indesiderati:

- dermatologici: rash, orticaria
- ematologici: eosinofilia, leucopenia, neutropenia, piastrinopenia, trombocitosi
- gastrointestinali: vomito, diarrea, ipertransaminasemia
- locali: eritema, dolore, tromboflebite
- neurologici: convulsioni (da 5,8 a 8,9%), in particolare in corso di infezione del SNC
- renali: iperazotemia e ipercreatininemia
- febbre.

**Interazioni:** sinergismo con aminoglicosidi e glicopeptidi. L'associazione con aminoglicosidi e ganciclovir aumenta la nefrotossicità e la neurotossicità. Riduce i livelli sierici dell'acido valproico.

### Attenzioni particolari:

- monitorare la funzionalità renale ed epatica e l'esame neurologico
- falsa positività al test di Coombs e alla determinazione del glucosio urinario
- contenuto di Na: 1,6 mEq/500 mg di imipenem
- modificare la posologia in caso di insufficienza renale (tabella)



Clearance Creatinina (ml/min)	31-70	21-30	< 20
Dose (%)	100	100	50
Intervallo tra le dosi (h)	8	8-12	12

Nel caso che l'intervallo consigliato sia già uguale o maggiore di quello indicato in posologia è utile ridurre la dose o passare ad un farmaco alternativo.

**Preparazione e diluizione:**

- diluire il flacone con 100 ml di SF (1 ml=5 mg di imipenem)
- diluire 1 ml della soluzione con 4 ml di SF (1 ml=1 mg di imipenem).

Concentrazione max: 5 mg/ml.

Non utilizzare il solvente delle fiale im perché contiene lidocaina.

**Compatibilità ed incompatibilità:**

- Compatibilità di soluzione: SF, SG 5 e 10%
- Compatibilità al sito Y: emulsioni lipidiche; aciclovir, aztreonam, cefepime, famotidina, insulina, linezolid, midazolam, propofol, remifentanil, zidovudina
- Incompatibilità di soluzione: lattato, sol per NP
- Incompatibilità al sito Y: amikacina, amiodarone, azitromicina, fluconazolo, gentamicina, lorazepam, milrinone, sodio bicarbonato, tobramicina

**Conservazione:** ricostituito in SF stabile per 10 h a temperatura ambiente e per 48 h a 2-8°C; ricostituito in SG stabile per 4 h a temperatura ambiente e per 24 h a 2-8°C. Non congelare.

**Note bibliografiche:**

- Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L et al. *Comparative review of the carbapenems*. Drugs 2007;67:1027-1052.
- Edwards SJ, Emmas CE, Campbell HE. *Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections*. Curr Med Res Opin 2005;21:785-794.
- Böswald M, Döbig C, Kändler C et al. *Pharmacokinetic and clinical evaluation of serious infections in premature and newborn infants under therapy with imipenem/cilastatin*. Infection 1999;27:299-304.
- Reed MD, Kliegman RM, Yamashita TS et al. *Clinical pharmacology of imipenem and cilastatin in premature infants during the first week of life*. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:1172-1177.

## MEROPENEM



**Gruppo terapeutico:** Antibatterico, betalattamina, carbapeneme

**Classificazione ATC:** J01DH02

**Preparato commerciale:**

**Merrem:** fl polv 500 mg.

**Meccanismo d'azione e sensibilità:** azione battericida più potente rispetto all'imipenem per inibizione della sintesi della parete batterica, spesso concentrazione-dipendente. Attivo su Gram-positivi e Gram-negativi sia aerobi che anaerobi in particolare su *Pseudomonas aeruginosa* imipenem-resistente, *Enterobacteriaceae*, *Listeria monocytogenes*. Meno efficace dell'imipenem sugli *Enterococchi* e più attivo invece sui Gram-negativi. Inefficace su *Stenotrophomonas maltophilia* e stafilococchi meticillino-resistenti. Effetto post-antibiotico sui germi Gram-negativi, in particolare su *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Rare le resistenze per la notevole stabilità alle betalattamasi. Può stimolare la produzione di betalattamasi verso altre betalattamine.

**Farmacocinetica:** buon assorbimento per via ev. Buona diffusione nei tessuti e nei liquidi organici. Si raggiungono concentrazioni efficaci nel liquor a meningi infette (>rispetto all'imipenem). Picco sierico 1,5-2,5 h. Si lega per il 2% alle proteine plasmatiche. Emivita: 3 h nel pretermine e 2 h nel neonato a termine. Metabolizzato per il 20% a livello epatico con produzione di un metabolita inattivo. Il 70% del farmaco si ritrova immodificato nelle urine dopo 12 h. Dializzabile.

**Indicazioni:** in monoterapia o in associazione nelle gravi infezioni nosocomiali da germi resistenti ad altri farmaci meno costosi ma che richiederebbero anche terapie tri-farmacologiche: infezioni cutanee da flora mista, infezioni intra-addominali complicate, infezioni osteoarticolari in soggetti con deficit neurologici, polmonite in soggetti ventilati e immunodepressi, infezioni renali complicate, ascessi cerebrali, meningite, infezioni da cateteri venosi e sepsi in soggetti febbrili.

**Posologia:**

- **Infezioni:** ev 20 mg/kg (vedi tabella)

Età postnatale (gg)	Intervallo (h)
0-7	12
8-28	8
> 28	8

- **Infezione da *Pseudomonas aeruginosa*:** ev 20-40 mg/kg ogni 8 h
- **Meningiti:** ev 40 mg/kg ogni 8 h.

Dose massima: 2 g.

**Velocità e modalità di somministrazione:** ev in bolo (in 5 min) o in infusione lenta (in 30 min); non utilizzare la via im.

**Effetti indesiderati:** gli effetti avversi gravi sono rari. Gravi rash e disturbi gastrointestinali consigliano la sospensione della terapia. Vi è un aumentato rischio di infezioni da *Candida spp*.

- dermatologici: rash, orticaria
- ematologici: eosinofilia, neutropenia, trombocitosi, trombocitopenia
- gastrointestinali: vomito, diarrea, colite pseudomembranosa (rara); ipertransaminasemia; ittero colestatico
- locali: tromboflebite.

**Controindicazioni:** insufficienza renale grave associata a convulsioni.

**Interazioni:** possibile aumento della nefrotossicità se associato ad altri farmaci nefrotossici. Sinergismo con aminoglicosidi, glicopeptidi e rifampicina. Possibile cross-reazione con le penicilline. Riduce l'attività dell'acido valproico a livelli sub-terapeutici.

**Attenzioni particolari:**

- controllare la crasi ematica, la funzionalità renale ed epatica
- utilizzare con cautela in soggetti con storia di convulsioni e infezioni del SNC
- può dare false positività al test di Coombs

- contiene carbonato di sodio.

Modificazioni della posologia in corso di insufficienza renale

Clearance della creatinina (ml/min)	26-50	10-25	<10
Dose (%)	100	50	50
Intervallo (h)	12	12	24

**Preparazione e diluizione:** diluire il flacone con 10 ml di SF (1 ml=50 mg). Concentrazione max: 50 mg/ml.  
Le soluzioni ricostituite si presentano limpide o di colore giallo chiaro.

**Compatibilità ed incompatibilità:**

- Compatibilità di soluzione: SF, SG 5 e SG 10%
- Compatibilità al sito Y: sol per NP; aciclovir, aminofillina, atropina, calcio gluconato, cimetidina, desametasone, digossina, dobutamina, dopamina, enalapril, eparina, fenobarbitale, fluconazolo, furosemide, gentamicina, insulina, linezolid, metoclopramide, milrinone, morfina, norepinefrina, ranitidina, sodio bicarbonato, vancomicina, zidovudina
- Incompatibilità al sito Y: amfotericina B, metronidazolo.

**Conservazione:** è preferibile utilizzare le soluzioni ricostituite e preparate di fresco. Le soluzioni ricostituite o diluite in SF rimangono stabili per 8 h a temperatura ambiente (fino a 25°C) e per 48 h a 2-8°C. I tempi di stabilità si riducono a 1/3 nelle soluzioni che contengono glucosio con o senza altri componenti e si riducono rispettivamente a 2 h e 8 h se le soluzioni contengono glucosio al 10% o bicarbonato di sodio.

Conservare il prodotto integro a temperatura ambiente; non congelare.

**Note bibliografiche:**

- Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L et al. *Comparative review of the carbapenems*. *Drugs* 2007;67:1027-52.
- De Cunto A, Tana M, Vendettuoli V et al. *Use of Meropenem in preterm newborns. Survey of the literature and case series*. *Minerva Pediatr* 2007;59:755-760.
- Van Enk JG, Touw DJ, Lafeber HN. *Pharmacokinetics of Meropenem in Preterm Neonates*. *Therapeutic Drug Monitoring* 2001;23:198-201.

## SPIRAMICINA

**Gruppo terapeutico:** Antibatterico, macrolide

**Classificazione ATC:** J01FA02

**Preparati commerciali:**

**Rovamicina, Spiramicina Mercks Generics:** cpr 3.000.000 UI

**Meccanismo d'azione e sensibilità:** batteriostatico, battericida sui cocci Gram-positivi; agisce inibendo la sintesi proteica batterica per fissazione sulla frazione 50S del ribosoma. Ampio spettro d'azione: cocci e bacilli Gram-positivi quali *Staphylococcus aureus* (anche ceppi resistenti), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis*, *Diplococcus pneumoniae*, germi Gram-negativi (*Neisseria gonorrhoeae*, *Bartonella pertussis*, *Legionella*, *Campylobacter*), *Chlamydia*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Toxoplasma*.

**Farmacocinetica:** buon assorbimento orale (40-80%) con picchi che variano da 1 a 3 mcg/ml e che vengono raggiunti dopo 3 h. Buona diffusione intracellulare, soprattutto nei fagociti, e nei tessuti ma penetra scarsamente nel liquor. Legame sieroproteico 65-90%. Emivita 5-8 h. Intensa metabolizzazione epatica con produzione di metaboliti attivi ed eliminazione prevalente per via biliare (80%).

**Indicazioni:** seconda scelta nel trattamento della toxoplasmosi congenita, in alternativa all'associazione pirimetamina-sulfadiazina; infezioni da germi sensibili.

**Posologia:**

- **Toxoplasmosi congenita:** po 160.000 UI/kg ogni 12 h, a cicli di 4-6 sett, alternata all'associazione pirimetamina-sulfadiazina. La terapia va proseguita per un anno.
- **Infezioni da germi sensibili:** po 50.000-75.000 UI/kg ogni 8 h. Se si utilizza il dosaggio di 75.000 UI/kg è possibile somministrarlo ogni 12 h.

**Modalità di somministrazione:** somministrare lontano dai pasti.

**Effetti indesiderati:** vomito, diarrea, ipertransaminasemia, epatotossicità, piastrinopenia, aritmie (per prolungamento dell'intervallo QT).

**Attenzioni particolari:**

- controllare la funzionalità epatica
- biodisponibilità ridotta dal cibo.

**Preparazione e diluizione:** come preparato galenico, le compresse vanno opportunamente diluite dal personale della Farmacia.

**Conservazione:** 15-30°C, al riparo dalla luce.

**Note bibliografiche:**

- Stronati M, Tempra AM, Meroni V, Decembrino L et al. *Toxoplasmosi congenita*. Appunti sulle infezioni perinatali a cura di G. Chirico e M. Stronati - Casa Editrice CSH s.r.l.- Centro Studi Humana 2004;129-39.
- Wise R. *Clinical pharmacokinetics of spiramycin*. Drug Invest 1993;6:29-34.
- Stramba-Badiale M, Guffanti S, Porta N et al. *QT interval prolongation and risk of life-threatening arrhythmias during toxoplasmosis prophylaxis with spiramycin in neonates*. Am Heart J 1993;126:740-742.

## STREPTOMICINA



**Gruppo terapeutico:** Antibatterico, aminoglicoside naturale

**Classificazione ATC:** J01GA01

**Preparato commerciale:**

**Streptomicina solfato Squibb:** fl polv 1.000.000 UI (1 g).

**Meccanismo d'azione e sensibilità:** battericida per inibizione della sintesi proteica e legame con i ribosomi batterici. Probabilmente agisce anche alterando la membrana cellulare dei batteri. L'azione battericida è concentrazione-dipendente (aumentata dalla monosomministrazione/die); effetto post-antibiotico concentrazione-dipendente che dura più a lungo con la monosomministrazione; assenza di effetto inoculo.

Spettro d'azione: Gram-negativi aerobi; tra i Gram-positivi stafilococchi meticillino-sensibili, *Listeria* e *Mycobacterium tuberculosis*.

**Farmacocinetica:** buon assorbimento per via parenterale, scarso per via orale. Rapida diffusione nello spazio vascolare e nei liquidi interstiziali; debole diffusione tissutale (ad eccezione del rene); non penetra nelle cellule; si accumula nella corticale renale. Picco sierico: 15-30 mcg/ml. L'emivita nel neonato e nel prematuro può raggiungere anche 8-11 h. Legame con le proteine sieriche: 30%. Range terapeutici: picco 15-25 mg/l, valle < 5 mg/l. Scarsa metabolizzazione, eliminazione prevalentemente renale, 80-95%, in forma attiva (concentrazioni 100 volte più elevate di quelle sieriche), ridotta in presenza di insufficienza renale.

**Indicazioni:** I scelta nei casi eccezionali di peste, brucellosi, morva e tularemia; II scelta nella tubercolosi congenita in associazione polifarmacologica.

**Posologia:** im 20-40 mg/kg ogni 24 h o 20-40 mg/kg due volte alla settimana.  
Uso massimo consentito per 12 settimane.

**Effetti indesiderati:**

- cardiovascolari: miocardite
- ematologici: mielosoppressione
- gastrointestinali: vomito
- neurologici: blocco neuromuscolare
- vari: reazioni oto-nefro-neuro tossiche più frequenti nelle terapie protratte.

**Controindicazioni:** insufficienza renale grave.

**Interazioni:** sconsigliata la contemporanea somministrazione di farmaci oto-nefro-neurotossici (vancomicina, amfotericina B, furosemide).

**Attenzioni particolari:**

- non iniettare ev
- utilizzare un intervallo tra la somministrazione di penicilline ad ampio spettro e la streptomicina perché quest'ultima viene inattivata
- monitorare la crasi ematica, la funzionalità renale e l'esame delle urine
- eseguire un follow-up uditivo nelle terapie prolungate
- in caso di insufficienza renale vedi Appendice.

**Preparazione e diluizione:** ricostituire la polvere con 3,7 ml di AD (1 ml=250.000 UI=250 mg); diluire 1 ml della soluzione con 4 ml di AD (1 ml=50.000 UI=50 mg).

**Compatibilità ed incompatibilità:**

- compatibilità di soluzione: AD, SF
- incompatibilità: amfotericina B, betalattamine, dopamina, eparina.

**Conservazione:** conservare il flacone a temperatura ambiente. Il prodotto diluito è stabile per quattro settimane a temperatura ambiente.

**Note bibliografiche:**

- Skevaki CL, Kafetzis DA. *Tuberculosis in neonates and infants: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestation, diagnosis and management issues*. *Pediatr Drugs* 2005;7:219-234.
- Hergren L, Boreus LO, Jalling B et al. *Pharmacokinetic aspects of streptomycin treatment of neonatal septicaemia*. *Scand J Infect Dis* 1977;9:301-308.