

# Raccomandazioni per la gestione del paziente pediatrico con infezione da nuovo virus influenzale A(H1N1)<sub>v</sub>

Versione 2.4 – 8 Ottobre 2009

(da: <http://www.CDC.gov/H1N1flu>, luglio 2009; RedBook - Electronic Verison, luglio 2009; Infectious Diseases Society of America, marzo 2009; British Thoracic Association, 2002; Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Dipartimento Della Prevenzione E Della Comunicazione Direzione Generale Della Prevenzione Sanitaria Settore Salute Ufficio V - Malattie Infettive E Profilassi Internazionale - Prot.DGPREV/I.4.c.a.9 /2009/14 del 24/7/2009: WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses, 20 August 2009; <http://guidance.nice.org.uk/CG47>)

A cura di

E.Castagnola, E.Mantero, R.Giacchino – U.O. Malattie Infettive  
C.Diana, P. Di Pietro – U.O. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza

R.Rossi, E.Panetta – U.O. Farmacia

R.Sacco, I.Baldelli, D.La Masa - Servizio di Medicina Preventiva e Controllo Infezioni Ospedaliere

G.Macrina, A.Ciucci, S. Del Buono – Direzione sanitaria

Istituto "G.Gaslini" Genova

Tutte le raccomandazioni riportate devono essere considerate provvisorie, in attesa di eventuali conoscenze più aggiornate.

I dati epidemiologici al momento disponibili suggeriscono che l'infezione da nuovo virus influenzale H1N1 potrebbe essere più frequente nei soggetti di età < 19 anni.

Il periodo di incubazione della malattia varia da 2 a 7 giorni

Per i bambini il periodo di contagiosità è indicato da 1 giorno prima a 7 giorni dopo la comparsa dei sintomi, anche se nei più piccoli la durata di questo periodo potrebbe essere più lunga, fino a 10 giorni.

## 1. Identificazione dei pazienti pediatrici a rischio di infezione grave da nuovo virus influenzale H1N1 o di complicanze ad essa correlate

1.1 Presenza di una o più delle condizioni sotto indicate:

- età < 5 anni e soprattutto quelli di età < 2 anni; è stato segnalato che il rischio potrebbe essere massimo nei soggetti < 6 mesi
- asma e altre malattie polmonari croniche (per esempio fibrosi cistica), cardiopatia emodinamicamente significativa, malattie renali croniche, epatopatie croniche, anemia falciforme e altre emoglobinopatie, epilessia e altre malattie neurologiche tali da alterare in qualunque modo la funzionalità respiratoria, malattie muscolari, diabete e altre malattie metaboliche
- terapia con farmaci immunosoppressori (per esempio steroidi ad alto dosaggio e/o per tempi prolungati, anticorpi monoclonali anti linfociti o anti TNF, antitumorali, inibitori della calcineurina)
- deficit immunologico congenito o malattia da HIV (specie se non in trattamento anti retrovirale)
- denutrizione o disidratazione, difficoltà ad assumere cibi o intolleranza al digiuno prolungato per la presenza di malattie particolari (alcune malattie metaboliche)
- terapia prolungata con salicilati (per esempio artrite reumatoide, malattia di Kawasaki)
- gravidanza

## 2. Condizioni che devono far sospettare la presenza di influenza

1. in qualunque periodo dell'anno l'influenza deve essere sospettata in qualunque soggetto con febbre e sintomi respiratori ad esordio acuto e che sia epidemiologicamente correlabile a casi di influenza documentata
2. durante la stagione influenzale (quando il virus circola normalmente nella comunità)

- a. pazienti immunocompetenti o immunocompromessi con febbre e comparsa acuta di segni e sintomi a carico delle vie respiratorie
- b. pazienti febbrili con peggioramento acuto di una malattia polmonare cronica
- c. bambini di età < 2 anni con febbre
- d. soggetti con qualunque quadro clinico grave ad esordio acuto con iperpiressia o ipotermia
- e. soggetti ospedalizzati per altre ragioni che sviluppano febbre e sintomi respiratori acuti dopo il ricovero

### 3. Descrizione di un caso di influenza

La diagnosi di influenza A(H1N1)v dovrebbe essere basata su un criterio clinico, e viene definita come un'afezione respiratoria acuta ad esordio brusco ed improvviso con febbre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , accompagnata da almeno 1 dei seguenti sintomi

- Cefalea
- Malessere generale
- Sensazione di febbre (sudorazione, brividi)
- Astenia

e da almeno uno dei seguenti sintomi respiratori

- Tosse
- Faringodinia
- Congestione nasale

In alcuni bambini l'influenza può presentarsi esclusivamente come una infezione a carico delle alte vie respiratorie o come una sindrome febbrile con scarsi segni respiratori. L'influenza è una causa importante di otite media.

In età pediatrica la malattia si può presentare anche come febbre e letargia in assenza di segni respiratori, o come una sindrome settica, o talvolta causare laringite con laringospasmo, bronchiolite o polmonite. Nei neonati e nei lattanti sono possibili anche rifiuto del cibo, vomito e diarrea, mentre nell'età successive sono presenti anche congiuntivite o segni di laringotracheite e bronchite)

Una classificazione che può risultare utile da un punto di vista pratico può essere la seguente:

- i. influenza non complicata:
  - a. sintomi di sindrome influenzale: febbre, tosse, mal di gola, rinite, cefalea, dolori muscolari, malessere, ma NON tachipnea, NON dispnea. I pazienti possono presentare alcuni o tutti questi sintomi
  - b. può essere presente anche malattia gastroenterica con diarrea e/o vomito, specie nei bambini, ma SENZA disidratazione
2. influenza grave o complicata
  - a. presenza di segni clinici (tachipnea, dispnea, ipossia) e/o radiologici di malattia delle basse vie respiratorie (per es. polmonite), di alterazioni a carico del sistema nervoso centrale (per es. encefalopatia o convulsioni febbrili), di grave disidratazione; oppure presenza di complicanze secondarie, insufficienza renale, insufficienza d'organo multipla, shock settico. Altre complicanze possono verificarsi a carico dei muscoli (rabdomiolisi) e del cuore (miocardite).
  - b. aggravamento di una malattia cronica pre-esistente incluse asma, malattia polmonare cronica ostruttiva (per es. pneumopatia in fibrosi cistica), insufficienza renale o epatica croniche, diabete, o altre malattie cardiovascolari croniche
  - c. qualunque altra condizione che richieda ospedalizzazione per essere gestita
  - d. qualunque segno o sintomo di progressione dell'infezione
3. segni o sintomi di malattia progressiva

I pazienti che si presentano inizialmente con influenza non complicata possono successivamente andare incontro a una forma progressiva e più grave dell'infezione. Questa

progressione può essere rapida e la comparsa di alcune delle seguenti condizioni può indicare la necessità di una rapida valutazione del paziente

- a. sintomi e segni suggestivi di scarsa ossigenazione o di insufficienza cardio-polmonare
  - tachipnea (sia a riposo sia con minima attività), difficoltà respiratoria, comparsa di cianosi, escreato con sangue o di colorito “rosato”, dolore toracico, ipotensione
  - nei bambini respiro superficiale o faticoso
  - ipossia alla SatO<sub>2</sub> (<92% in aria)
- b. segni e sintomi di complicanze a carico del sistema nervoso centrale
  - alterazione dello stato di coscienza, incoscienza, sensazione di stordimento o difficoltà a svegliarsi, convulsioni ricorrenti o prolungate e persistenti, confusione, astenia grave o paralisi
- c. grave disidratazione
  - ridotta attività, capogiri, letargia, diminuzione della diuresi
- d. evidenze clinico-laboratorie di grave e persistente replicazione virale o di superinfezione batterica (per esempio febbre elevata che persiste oltre i 3 giorni).  
Infezioni secondarie invasive sono per lo più dovute a streptococco beta-emolitico di gruppo A, S.aureus (incluso MRSA), pneumococco, ma sono possibili forme dovute ad altri batteri patogeni

#### **4.1 In età pediatrica si consiglia di considerare indicativi di influenza grave**

##### **1. nel neonato e nel lattante**

- apnee (anche intermittenti), respiro rumoroso (grugnito)
- tachipnea (frequenza respiratoria > 70/min)
- dispnea (rientramenti intercostali, giugulari o diaframmatici, alitamento delle pinne nasali)
- cianosi
- ipossia (saturazione O<sub>2</sub> < 92%)
- difficoltà all'alimentazione
- disidratazione
- alterazione dello stato di coscienza
- irritabilità estrema
- iperpiressia (>39.5°C)
- ipotermia

##### **2. nelle età pediatriche successive**

- respiro rumoroso (grugnito)
- tachipnea (frequenza respiratoria > 50/min)
- dispnea (rientramenti intercostali, giugulari o diaframmatici, ortopnea, alitamento delle pinne nasali)
- cianosi
- ipossia (saturazione O<sub>2</sub> < 92%)
- disidratazione
- alterazione dello stato di coscienza
- irritabilità estrema
- iperpiressia (>39.5°C)
- ipotermia

#### **5. Gestione del paziente con influenza documentata o sospetta**

**5.1 Gestione a domicilio: tutti i pazienti con influenza dimostrata o sospetta devono essere gestiti a domicilio, in assenza di segni di influenza grave.** Per i pazienti con condizioni di rischio di malattia grave o di complicanze è necessario controllo medico frequente a domicilio, per documentare

precocemente l'aggravamento della situazione e stabilire un eventuale ricovero.

5.2 **Indicazioni al ricovero ospedaliero: bambini di età < 3 mesi e tutti i pazienti che presentano segni e sintomi indicativi di influenza grave.** Il ricovero in prima istanza si effettua nell' U.O. di Pediatria di competenza. L'eventuale trasferimento presso l'Istituto "G.Gaslini", per i pazienti non appartenenti all'area metropolitana di Genova, dovrà essere concordato con il Pronto Soccorso dell'Istituto in base alle condizioni cliniche del paziente e dovrà precedere passaggio di adeguata documentazione clinica

## 6. Indicazioni alla terapia con farmaci antivirali

In linea di massima si rammenta che la terapia dovrebbe essere somministrata a tutti i soggetti ammalati o sospetti entro 48 ore (meglio entro 6 ore) dalla comparsa dei sintomi, per ottenere la massima efficacia. Tuttavia, in casi gravi si è osservato che il trattamento iniziato anche oltre le 48 ore dall'inizio dei sintomi può essere efficace.

La terapia dovrebbe essere sospesa dopo 48 ore dalla scomparsa dei sintomi, ma per quanto riguarda zanamivir e oseltamivir la durata studiata è stata di 5 giorni.

Nei pazienti con ridotta funzionalità renale in trattamento con oseltamivir è necessario uno stretto controllo degli effetti collaterali per il rischio di riduzione dell'eliminazione del farmaco.

Le dosi dei farmaci indicati sono riportate nella tabella 1.

Infine, si raccomanda di evitare se possibile la somministrazione di salicilati (di ogni tipo) a soggetti con influenza confermata o sospetta di età < 19 anni per il rischio di sviluppare sindrome di Reye. I bambini di età < 4 anni non dovrebbero ricevere farmaci "da banco" contro il raffreddore.

In base alle raccomandazioni ministeriali (Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Dipartimento Della Prevenzione E Della Comunicazione Direzione Generale Della Prevenzione Sanitaria Settore Salute Ufficio V - Malattie Infettive E Profilassi Internazionale -

Prot.DGPREV.V/P/33297/I.4.c.a.9 del 22/7/2009) per quanto riguarda la scelta sull'utilizzo della terapia il 'giudizio clinico' è un fattore importante nella decisione di trattare o meno un paziente. A questo proposito, va sottolineato che, nella maggior parte dei casi, l'influenza da virus A (H1N1)v si comporta come una malattia respiratoria acuta auto-limitante. Il trattamento antivirale può apportare pertanto un beneficio modesto nelle persone che non siano a rischio di complicanze.

Da quanto esposto ne consegue che persone con sospetta influenza A (H1N1)v che presentino una malattia febbrile non complicata non richiedono il trattamento, a meno che non siano a rischio di sviluppare complicanze che rendano grave il quadro clinico.

Il trattamento con antivirali è **fortemente raccomandato** nei casi sospetti, probabili o confermati di influenza A(H1N1)v, che presentino i seguenti indicatori di gravità:

- ipossia (anche con radiografia del torace negativa),
- shock ipotensivo,
- alterazione del sensorio.

Il trattamento con antivirali è **raccomandato** nei casi sospetti, probabili o confermati di influenza A(H1N1)v, in persone che abbiano le seguenti condizioni che possono facilitare lo sviluppo di complicanze:

- gravidanza o donne in allattamento,
- asma in trattamento,
- obesi con Indice di Massa corporea (BMI - body mass index) superiore a 30.

Per quanto riguarda l'uso dei farmaci antivirali **in gravidanza, è raccomandato** l'uso degli antivirali sia per il trattamento che per la profilassi delle donne gravide, dal momento che non c'è evidenza di teratogenicità di tali farmaci sul feto.

Anche per le donne in **allattamento è raccomandato** l'uso degli antivirali sia per il trattamento che per la profilassi. Non è necessario modificare le dosi né è necessario sospendere l'allattamento, poiché i vantaggi dati dal latte materno per il lattante, dal punto di vista immunitario, sono maggiori dei rischi di tossicità di tali farmaci, peraltro assolutamente trascurabili.

L'uso degli antivirali **deve essere considerato** nei casi sospetti, probabili o confermati di influenza A(H1N1)v, che rientrano nelle categorie a rischio per lo sviluppo di complicanze:

- bambini di età inferiore a 2 anni;
- persone affette da malattie croniche polmonari, cardiovascolari (esclusa l'ipertensione), renali, epatiche, ematologiche, neurologiche, neuromuscolari, diabete ed altri disordini metabolici, infezione da HIV ed immunodepressi per cause naturali o iatrogene.

Se un paziente non è ospedalizzato e/o non è a rischio elevato di complicanze, la decisione circa il trattamento va assunta in base al giudizio clinico.

Una volta presa la decisione, il trattamento deve essere iniziato il più presto possibile dopo la comparsa dei sintomi e portato a termine a meno della comparsa di eventi avversi: la durata del trattamento terapeutico è di 5 giorni.

## 7. Profilassi

**7.1 Vaccinazione:** rappresenta in generale il mezzo di scelta; per le indicazioni specifiche e le modalità si rimanda ai documenti nazionali e regionali, anche per l'età pediatrica.

**7.2 Farmaci:** la profilassi farmacologica non dovrebbe in genere essere considerata una alternativa alla vaccinazione.

In base alle raccomandazioni ministeriali (Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Dipartimento Della Prevenzione E Della Comunicazione Direzione Generale Della Prevenzione Sanitaria Settore Salute Ufficio V - Malattie Infettive E Profilassi Internazionale - Prot.DGPREV.V/P/33297/I.4.c.a.9 del 22/7/2009)

la profilassi **è raccomandata** per i seguenti soggetti:

- contatti stretti dei casi probabili o confermati che rientrano nelle categorie a rischio per lo sviluppo di complicanze in corso di influenza (come riportato per le indicazioni di trattamento), se la situazione clinica dovesse presentare un sensibile aggravamento ad esempio una virulenza superiore a quella sviluppata dai virus influenzali stagionali;

La profilassi **può essere considerata**, almeno nell'attuale fase dell'epidemia, per i seguenti soggetti:

- bambini che frequentano la scuola o centri diurni che siano ad alto rischio di sviluppare complicanze in corso di infezione da virus influenzali e che abbiano avuto un contatto stretto (faccia-a-faccia) con un caso sospetto, probabile o confermato;

La profilassi **per gli operatori sanitari** deve essere effettuata mediante utilizzo dei DPI come da raccomandazioni interne all'Istituto derivanti da quelle ministeriali. L'utilizzo di oseltamivir in profilassi potrà essere presa in considerazione sulla base di singoli casi personali in rapporto a particolari esigenze di salute dell'operatore sanitario (appartenete a una delle categorie a rischio indicate dal ministero).

Da un punto di vista pratico per gli operatori sanitari si suggerisce la seguente linea di comportamento:

- **contatto protetto:** nessun provvedimento specifico
  - **contatto non protetto:** dovrà attuare la profilassi comportamentale con uso di maschera (vedi raccomandazioni interne dell'Istituto), in assenza di altri sintomi si ritiene utile il controllo della temperatura corporea 2 volte al giorno
- Chi manifesta sintomi influenzali necessita di controllo medico. Gli aspetti inerenti la certificazione di malattia spettano al medico curante. La Medicina Preventiva, previo contatto telefonico da parte dell'operatore, si fa carico degli aspetti di segnalazione del caso all'U.O.

Igiene e Sanità Pubblica dell'ASL 3 Genovese per i casi derivanti da esposizione professionale.

Le dosi dei farmaci indicati sono riportate nella tabella 1.

## 8. Considerazioni riguardanti le donne in gravidanza

L'influenza H1N1 potrebbe avere un decorso più grave nelle donne in gravidanza, pertanto si raccomanda di trattare appena possibile tutte le donne in gravidanza che presentino sintomi simil-influenzali.

Il farmaco di scelta per la **terapia** è **oseltamivir** per os per una durata di 5 giorni. La profilassi antivirale è indicata per le donne in gravidanza contatti di soggetti con influenza sospetta o documentata. Il farmaco di scelta per la **profilassi** potrebbe essere **zanamivir** per il suo scarso assorbimento sistemico. Tuttavia dal momento che questo farmaco può causare disturbi respiratori esso deve essere evitato in

soggetti con queste problematiche. In questo caso oseltamivir è una valida alternativa per la profilassi dell'influenza nelle donne gravide con problemi respiratori. La durata della profilassi è di 10 giorni dalla data dell'ultimo contatto a rischio. Nel caso di contatti ripetuti (influenza in un familiare) la durata della profilassi in una donna gravida dovrà essere stabilita su basi cliniche.

I dosaggi dei farmaci sono quelli indicati per il soggetto adulto o in base al peso.

In caso di febbre si raccomanda l'assunzione di paracetamolo e polvitaminici contenenti acido folico.

### **9. Considerazioni riguardanti i bambini allattati al seno**

L'allattamento al seno precoce e frequente dovrebbe essere incoraggiato nelle donne non affette da influenza. In linea di massima sarebbe raccomandabile evitare aggiunte di latte artificiale, ma attaccare al seno il bambino ogni volta che vuole per favorire la maggior trasmissione possibile di anticorpi ed altre sostanze "protettive" (per esempio lattoferrina).

L'assunzione materna di antivirali per la profilassi o la terapia dell'influenza non è una controindicazione all'allattamento.

Donne con sintomi influenzali dovrebbero effettuare un accurato lavaggio delle mani e indossare una maschera facciale prima dell'allattamento e dell'esecuzione di manovre di cura dei neonati.

Donne affette da influenza A(H1N1)v ma che siano in grado di produrre e raccogliere il latte in una bottiglietta per l'allattamento dovrebbero essere incoraggiate a questa procedura. In questo caso si raccomanda che il bambino sia nutrito da persone che non presentino sintomi influenzali. È comunque verosimile che la trasmissione del virus influenzale attraverso il latte materno sia estremamente rara.

**Tabella 1. Trattamento farmacologico dell'influenza A H1N1 in età pediatrica**

Oseltamivir (Tamiflu): per os	età	peso	Dose terapeutica	Dose profilattica
	1-12 anni	< 15 kg	30 mg 2 volte/die per 5 giorni	30 mg 1 volta/die per 10 giorni
		>15-23 kg	45 mg 2 volte/die per 5 giorni	45 mg 1 volta/die per 10 giorni
		>23-40 kg	60 mg 2 volte/die per 5 giorni	60 mg 1 volta/die per 10 giorni
		> 40 kg	75 mg 2 volte/die per 5 giorni	75 mg 1 volta/die per 10 giorni
	≥13 anni		75 mg 2 volte/die per 5 giorni	75 mg 1 volta/die per 10 giorni

Il trattamento con oseltamivir proposto per i soggetti di età < 1 anno registrato dall'EMEA è di 2-3 mg/kg 2 volte al giorno per 5 giorni; per la profilassi post esposizione la dose indicata è di 2-3 mg/kg 1 volta al giorno per 10 giorni.

L'FDA americana ha invece approvato la seguente tabella.

Età	Dosaggio	
	Terapia	Profilassi
< 3 mesi	12 mg 2 volte al giorno per os per 5 giorni	Non raccomandata a meno di situazioni critiche eccezionali per la mancanza di dati in questa fascia di età
3-5 mesi	20 mg 2 volte al giorno per os per 5 giorni	20 mg 1 volta al giorno per os 10 giorni
6-11 mesi	25 mg 2 volte al giorno per os per 5 giorni	25 mg 1 volta al giorno per os 10 giorni

La durata dell'eliminazione del virus dopo l'inizio della terapia sembra intorno ai 4 giorni, ma non vi sono al momento dati certi.

In caso di insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>) la dose di oseltamivir deve essere dimezzata: 1 dose al giorno nella terapia, 1 dose a giorni alterni nella profilassi

Dal momento che il cibo non influenza l'assorbimento del farmaco si consiglia di assumerlo con il cibo per ridurre l'eventualità di nausea o vomito

In caso di indisponibilità di oseltamivir sospensione si possono aprire le capsule e somministrarne il contenuto (1 capsula= 75 mg). Si raccomanda per altro che questa procedura sia eseguita dalla Farmacia Ospedaliera e solo estemporaneamente nei reparti. Di seguito è specificata la procedura indicata dalla Farmacia dell'istituto G.Gaslini per la preparazione estemporanea di oseltamivir ad uso pediatrico.

Data la scarsa palatabilità del composto **dopo la somministrazione della terapia** si possono offrire alimenti zuccherati

<b>Zanamivir (Relenza): per inalazione</b>	≥7 anni	2 inalazioni (totale 10 mg) 2 volte/die per 5 giorni	Non raccomandato, ma suggerite 2 inalazioni (totale 10 mg) 1 volta/die per 10 giorni (proposta per i soggetti > 5 anni) Può essere di prima scelta per la profilassi nella gravida
--	---------	--	---

Al momento non sono segnalate interazioni farmacologiche per zanamivir, mentre per oseltamivir potrebbero esservi interazioni con farmaci ad eliminazione renale che potrebbero ridurre la clearance (per es. probenecid).

## Allestimento estemporaneo di sospensione a base di oseltamivir (Tamiflu)

In caso di non disponibilità della sospensione di Tamiflu la ditta produttrice ha prodotto una nuova versione del foglietto illustrativo (datata maggio 2009), che però non è presente nelle confezioni preparate in precedenza.

In questo documento si suggerisce di aprire le capsule e versare “il contenuto delle stesse in una piccola quantità appropriata (1 cucchiaino da tè al massimo) di alimento zuccherato quale sciroppo di cioccolato normale o senza zucchero, miele (soltanto per i bambini di due anni di età o più), zucchero di canna o raffinato sciolto in acqua, preparati per dessert, latte condensato zuccherato, succo di mela o yogurt per mascherare il gusto amaro. La miscela deve essere mescolata e l'intero contenuto dato al paziente. La miscela deve essere deglutita subito dopo la sua preparazione”

Qualora la dose richiesta fosse inferiore all'intero contenuto della capsula la ditta produttrice consiglia:

1. tenere una capsula sopra un piccolo recipiente e facendo attenzione la apra e versi la polvere nel recipiente.
2. aggiungere 5 ml di acqua alla polvere per mezzo di una siringa con tacche (denominata “siringa graduata”) che permetta di verificare quanto liquido è stato prelevato. Mescolare per circa due minuti.
3. prelevare nella siringa la quantità corretta di miscela dal recipiente (non è necessario prelevare eventuale polvere bianca non dissolta in quanto si tratta di materiale inerte). Premere sullo stantuffo della siringa per svuotare l'intero contenuto in un secondo recipiente. Eliminare la miscela non utilizzata.
4. nel secondo recipiente aggiungere alla miscela una piccola quantità appropriata (1 cucchiaino da tè al massimo) di alimento zuccherato (per mascherare il gusto amaro) e mescolare bene.
5. mescolare questa miscela e somministrare l'intero contenuto del secondo recipiente al paziente. Questa miscela deve essere inghiottita subito dopo la sua preparazione. Se è rimasta un po' di miscela all'interno del recipiente, versare una piccola quantità di acqua nel recipiente e dare da bere al paziente questa miscela rimanente.

**In base all'esperienza dell'Istituto Gaslini si suggerisce la possibilità di adottare la seguente procedura qualora si rendesse necessario identificare più facilmente dosaggi inferiori ai 30 mg:**

1. aprire la capsula e disciogliere il contenuto in un volume totale di 10 ml di acqua o soluzione glucosata 5%, ottenendo una sospensione contenente **mg 7,5/ml**
2. agitare il contenuto prima del prelievo
3. dopo agitazione, l'eventuale residuo non sciolto è polvere inerte
4. da questa prelevare tramite una siringa graduata il quantitativo necessario relativo alla posologia individuata per il paziente

Data la scarsa palatabilità del composto **dopo la somministrazione della terapia** si possono offrire alimenti zuccherati quale sciroppo di cioccolato normale o senza zucchero, miele (soltanto per i bambini di due anni di età o più), zucchero di canna o raffinato sciolto in acqua, preparati per dessert, latte condensato zuccherato, succo di mela o yogurt

Inoltre si consiglia di prendere il farmaco con il cibo per ridurre l'eventualità di nausea o vomito.

La preparazione della formulazione liquida per i bambini dovrebbe essere effettuata estemporaneamente e subito somministrata eliminando il residuo inutilizzato poiché non sono noti dati di stabilità delle capsule disciolte; pertanto potrà essere preparata sia in reparto sia al domicilio del paziente.

Dal momento che non sono noti al momento dati di stabilità delle capsule disciolte, si consiglia di eliminare il residuo non utilizzato.

(Per ulteriori informazioni vedere anche lettera della U.O.farmacia del Gaslini del 29/7/2009 e sito web dell'EMA:<http://www.emea.europa.eu>)