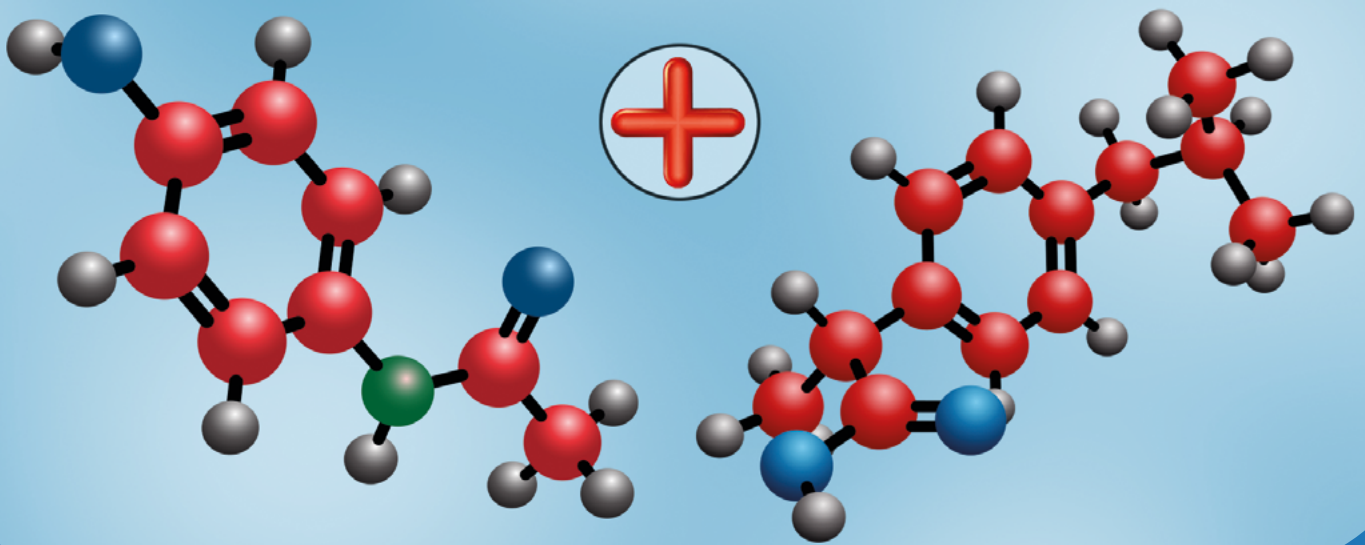


Supplemento n. 3, anno 2022



OPEN SOURCE IN MEDICINE

Testata giornalistica registrata presso Tribunale di Napoli - aut. N°32 del 18/05/2016



LA COMBINAZIONE PARACETAMOLO/IBUPROFENE NELLA GESTIONE DEL DOLORE ACUTO DA LIEVE A MODERATO IN PEDIATRIA

LA COMBINAZIONE PARACETAMOLO/IBUPROFENE NELLA GESTIONE DEL DOLORE ACUTO DA LIEVE A MODERATO IN PEDIATRIA

Niccolò Parri¹, Davide Silvagni², Annamaria Staiano³, Elisabetta Cortis⁴, Antonio D'Avino⁵,
Paola Marchisio⁶, Stefania Zampogna⁷, Cesare Vezzoli⁸, Alberto Chiarugi⁹

¹Dipartimento di Medicina di Emergenza e Trauma Center, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

²Dipartimento di Emergenza Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Verona

³Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Settore di Pediatria, Università di Napoli "Federico II", Napoli

⁴Reparto di Pediatria, Ospedale Sant'Eugenio, ASL Roma 2, Roma

⁵Pediatria di Famiglia, Federazione Italiana Medici Pediatri FIMP, Napoli

⁶Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Pediatria - Alta Intensità di Cura, Milano

⁷Dipartimento di Pediatria, Azienda Sanitaria di Crotone, Presidente Nazionale della Società Italiana di Medicina di Emergenza ed Urgenza Pediatrica (SIMEUP)

⁸Unità di Anestesia e Terapia Intensiva Pediatrica, ASST-Spedali Civili of Brescia, Brescia

⁹Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze

ABSTRACT

Il dolore acuto è un sintomo molto comune in età pediatrica, insieme al malessere legato alla febbre. Entrambe le problematiche spesso non vengono considerate con la giusta attenzione, possono essere sottostimate e, di conseguenza, può evidenziarsi un trattamento inadeguato del dolore acuto. Le linee guida nazionali e internazionali pongono l'attenzione sull'importanza di un'analgesia pronta ed efficace anche nei bambini, suggerendo l'utilizzo di alcuni farmaci in combinazione come, ad esempio, paracetamolo e ibuprofene. In Italia, tuttavia, permangono alcuni atteggiamenti rispetto all'utilizzo della combinazione dei due farmaci, che non rispecchiano le evidenze scientifiche più recenti. Il presente lavoro si pone l'obiettivo di analizzare la letteratura disponibile sulla combinazione di paracetamolo e ibuprofene per valutarne l'appropriatezza in pediatria alla luce delle evidenze cliniche nell'adulto.

Acute pain is a very common symptom in children, along with fever-related discomfort. Both problems are often not considered with the right attention, with an underestimation, and consequent inadequate treatment of acute pain. National and international guidelines focus on the importance of an efficient and fast analgesia even in children, suggesting the use of some drugs in combination such as paracetamol and ibuprofen. In Italy, however, some attitudes remain regarding the use of the combination of the two drugs, which do not reflect the most recent scientific evidence. The present work aims to analyze the literature available on the combination of paracetamol and ibuprofen to evaluate the appropriateness of use in children in the light of clinical evidence in adults.

INTRODUZIONE

Il dolore acuto è un sintomo molto comune nei bambini di tutte le età a causa di patologie correlate all'età quali faringodinia, cefalea, otalgia e dolore osteoarticolare. A queste si aggiungono cause chirurgiche di dolore acuto post-operatorio quali tonsillectomia o interventi odontoiatrici¹.

Il dolore in pediatria, peraltro, è un fenomeno multidimensionale caratterizzato da aspetti sensoriali, fisiologici, affettivi, cognitivi, comportamentali e spirituali, ed è definito dall'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore come "un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata a danno tissutale effettivo o potenziale, o descritta in termini di tale danno". Indipendentemente dalla causa e dall'età del paziente, il dolore può indebolire l'integrità fisica e psicologica del bambino e causare stress ai genitori. Inoltre, se non trattata, può esercitare effetti a breve e lungo termine, inclusa la sensibilizzazione agli episodi dolorosi più avanti nella vita: per tutti questi motivi, il dolore dovrebbe essere valutato e trattato in ogni paziente².

È di fatto una delle ragioni principali per cui i bambini giungono all'attenzione del medico, e uno dei sintomi più sperimentati dai bambini. Tuttavia, questa spiacevole esperienza è spesso trascurata o trattata in maniera inadeguata, per diversi fattori. Alcuni di questi dipendono dai genitori, che talvolta hanno preconcetti sull'uso degli analgesici, altri dipendono direttamente dai piccoli pazienti, che non assumono volentieri farmaci, in particolare se la palatabilità è scarsa, altri ancora sono dovuti più strettamente ai medicinali stessi, ad esempio un dosaggio inadeguato.

Il dolore mal gestito può essere fonte di notevole ansia e angoscia, cambiamenti comportamentali, effetti negativi sullo sviluppo, e influenzare tutti gli aspetti della vita di un bambino, interferendo con l'umore, il sonno, l'appetito, la frequenza e il rendimento scolastico e la partecipazione a sport o altre attività extrascolastiche. C'è anche da tenere presente che quando i pazienti sperimentano livelli più elevati di dolore post-operatorio, aumenta il ri-

schio che questo si trasformi in dolore post-operatorio persistente a lungo termine, sia negli adulti che nei bambini³.

Appare quindi evidente che una gestione adeguata del dolore è tanto importante per il bambino quanto lo è per l'adulto.

Paracetamolo, il farmaco di elezione per il trattamento del dolore non infiammatorio, e ibuprofene, considerato il più sicuro dei farmaci antinfiammatori non steroidei, sono farmaci diffusamente impiegati nel trattamento del dolore nel bambino, e supportati da ampie evidenze pubblicate e regolamentative; hanno un record noto di efficacia e sicurezza, sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica⁴.

La presente pubblicazione si pone l'obiettivo di analizzare la letteratura disponibile sulla combinazione di ibuprofene e paracetamolo, per valutarne l'appropriatezza d'uso nei bambini quando il dolore non viene attenuato dal paracetamolo o dall'ibuprofene in monoterapia, anche alla luce delle evidenze cliniche nell'adulto. Oltre che in Italia, la stessa combinazione a dose fissa nella popolazione adulta dal 2015 è già ampiamente utilizzata in Australia, Nuova Zelanda, Europa e numerosi altri Paesi del mondo.

BURDEN DEL DOLORE IN PEDIATRIA

Si stima che più dell'80% dei ricoveri ospedalieri pediatrici sia dovuto a patologie che presentano, fra i vari sintomi, anche il dolore⁵. Nonostante ciò, il dolore acuto pediatrico risulta essere spesso sotto-diagnosticato e, di conseguenza, trattato in modo inadeguato a causa sia delle difficoltà di comunicazione del paziente pediatrico (specialmente nei bambini di età inferiore a 10 anni) che per la mancanza di strumenti valutativi obiettivi efficaci^{6, 7}.

A conferma di questo fatto, una survey del 2019 di Benini F et al.⁸ riferisce che persino al pronto soccorso non sempre il dolore è valutato. In Italia, su 46 strutture studiate, in 26 (56%), i medici hanno misurato "sempre" il dolore al momento della prima visita in pronto soccorso, in 17 (37%) la valutazione algometrica è stata fatta "qualche volta" (soprattutto in caso di dolore evidente o in corso di patologie specifiche)

e in 3 (6,5%) i medici non hanno misurato “mai” il dolore. Nel 28% dei centri il medico ha rivalutato il dolore dopo aver impostato una terapia analgesica. Ma anche quando il dolore viene riconosciuto, non tutti i bambini sono adeguatamente trattati. I dati, infatti, indicano che il dolore pediatrico è stato gestito con soddisfazione dei pazienti solo nel 43,77% dei casi. Secondo l’analisi, l’efficacia della terapia è stata scarsa: solo il 14,1% dei bambini non ha avuto dolore quando ha lasciato il pronto soccorso⁸.

Questo non succede solo in Italia; nel setting ambulatoriale americano, infatti, circa il 15% dei pazienti ha riportato dolore e risultati analoghi sono stati riportati in altri Paesi dove il dolore è stato il motivo della visita ambulatoriale con una prevalenza tra il 5,1 e il 36%⁹.

TRATTAMENTO DEL DOLORE IN PEDIATRIA

Paracetamolo e ibuprofene sono gli unici analgesici raccomandati nel trattamento del dolore lieve-moderato in età pediatrica in ragione della loro efficacia e maneggevolezza. Questi medicinali presentano efficacia e profilo di sicurezza simili (una dose di 15 mg/kg di paracetamolo è equiparabile a una

dose di 10 mg/kg di ibuprofene), ma differiscono per gli eventi avversi associati.

L’analgesia multimodale, ritenuta una soluzione ottimale in molti casi, combina i farmaci che agiscono su parti diverse delle vie del dolore per fornire un aumento di efficacia senza compromissione del profilo di tollerabilità, controllando l’incidenza di eventi avversi.

Le linee guida nazionali e internazionali indicano il paracetamolo (utilizzabile sin dalla nascita) e l’ibuprofene (utilizzabile dai 3 mesi di età) come farmaci di prima scelta per il trattamento del dolore lieve-moderato nel bambino¹⁰⁻¹². La **Tabella 1** riporta le raccomandazioni delle principali linee guida per la gestione del dolore nel bambino.

In particolare per la terapia del dolore, la *European Society for Paediatric Anaesthetists* (ESPA) raccomanda di seguire le linee guida pubblicate dalla *Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland* (APAGBI) in “*Good Practice in Postoperative and Procedural Pain Management, 2nd edition*” (2012)¹⁵, che affermano che per il dolore post-operatorio “dovrebbero essere usate combinazioni di analgesici a meno che non vi siano controindicazioni specifiche. Ad esempio, anestetici locali,

Tabella 1. Linee guida per la gestione del trattamento non-opioidi del dolore in monoterapia nel bambino

Fonte	Anno di pubblicazione	Sintesi delle raccomandazioni
WHO ¹¹	2012	Ibuprofene e paracetamolo come farmaci di scelta per il trattamento del dolore lieve
Ministero della salute ⁵	2014	Ibuprofene e paracetamolo come farmaci di scelta per il trattamento del dolore lieve
ATCP ¹³	2012	Paracetamolo orale 15 mg/kg per la gestione dolore lieve-moderato pre-ospedaliero nei bambini
SIP ¹⁴	2019	Paracetamolo orale 15 mg/kg o ibuprofene 10 mg/kg per la gestione dell’otite media acuta nei bambini (AOM)
NICE ¹²	2021	Paracetamolo ha dimostrato di essere un efficace analgesico, molto utile nel dolore da lieve a moderato e dovrebbe essere utilizzato ad ogni gradino della scala analgesica. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono estremamente preziosi nel dolore acuto, specialmente se usati insieme al paracetamolo. Sfortunatamente, hanno controindicazioni ed effetti avversi e questi devono essere considerati prima della somministrazione

WHO: World Health Organization; ATCP: Ambulance Tasmania Clinical Practice; SIP: Società Italiana di Pediatria; NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

oppioidi, e FANS possono essere somministrati in combinazione per il trattamento del dolore, senza superare la dose massima raccomandata". Allo stesso modo, le linee guida di alcune Società statunitensi, tra cui la *American Pain Society* (APS)¹⁶ per la gestione del dolore post-operatorio raccomandano, sia negli adulti che nei bambini, l'impiego di paracetamolo e/o FANS come parte dell'analgia multimodale per la gestione del dolore post-operatorio in assenza di controindicazioni specifiche. Le suddette linee guida sono riassunte nella **Tabella 2**.

Dato che sono molte le differenze presenti tra quanto raccomandato e quanto viene in pratica fatto nella valutazione e nel trattamento del dolore acuto in pratica clinica, sono necessari ulteriori sforzi per sensibilizzare la comunità scientifica sulla possibile esposizione del bambino a conseguenze, a breve e lungo termine, in caso di gestione non ottimale del dolore².

Bisogna anche tenere conto che, malgrado la disponibilità di linee guida, la loro implementazione nella pratica clinica appare ancora parziale, e quindi non sempre le raccomandazioni dei medici sono coerenti con esse. In particolare, nel nostro Paese sembra si faccia fatica a eliminare alcuni atteggiamenti che non si sono nel tempo adeguati alle prove più recenti, soprattutto a causa dei comportamenti e delle convinzioni dei genitori^{6, 17-19}.

Quest'ultima considerazione può essere estesa an-

che al malessere legato alla febbre che figura tra i problemi pediatrici ricorrenti e sottovalutati²⁰.

L'*American Academy of Pediatrics* (AAP) precisa che l'obiettivo del trattamento antipiretico dovrebbe essere il miglioramento del livello di comfort generale del bambino piuttosto che il trattamento della febbre stessa²¹. Nonostante ciò sono pochissimi gli studi che hanno valutato le risposte cliniche dei bambini a un trattamento per la febbre tramite le misure di comfort o di stress, o l'impressione dei genitori sul benessere del bambino²². D'altra parte, le linee guida NICE sottolineano come il concetto di distress o malessere nel bambino non sia assolutamente ben identificato, ma è ormai riconosciuto che l'uso degli antipiretici deve mirare alla riduzione del malessere legato alla febbre, cioè al senso di malessere del bambino, e non al trattamento della febbre stessa¹². In conclusione, mentre le attuali linee guida raccomandano di valutare e alleviare il dolore in tutti i bambini e in tutti i casi, nella pratica clinica, la gestione è spesso non ottimale².

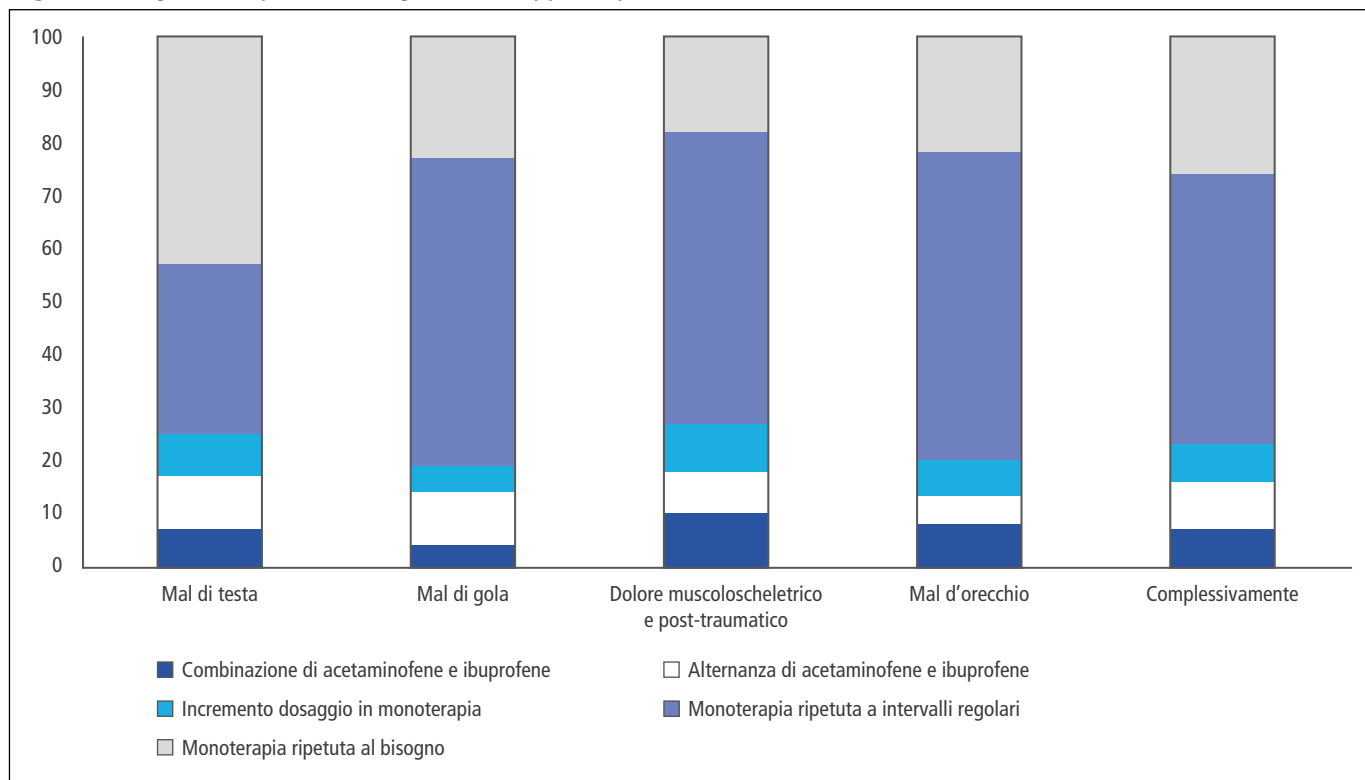
Una recente survey di Marseglia GL et al. 2019², condotta sui pediatri italiani ha studiato l'atteggiamento dei pediatri di famiglia nei confronti della valutazione e del trattamento di diversi tipi di dolore acuto nei bambini di età compresa tra 7 e 12 anni, rivelando che il 7,1% prescriveva ibuprofene e paracetamolo combinati e un ulteriore 9% somministrava ibuprofene e paracetamolo alternato (**Figura 1**).

Tabella 2. Linee guida internazionali per l'analgia multimodale con la combinazione paracetamolo e ibuprofene

Fonte	Anno di pubblicazione	Sintesi delle raccomandazioni
ESPA APAGBI ¹⁵	2012	Dovrebbero essere usate combinazioni di analgesici a meno che non vi siano controindicazioni specifiche e i FANS possono essere somministrati in combinazione per il trattamento del dolore, senza superare la dose massima raccomandata
Varie Società statunitensi* come AAPM ¹⁶	2021	Paracetamolo e/o FANS come parte dell'analgia multimodale per la gestione del dolore post-operatorio in assenza di controindicazioni specifiche, anche in pediatria

**American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council.*
ESPA: European Society for Paediatric Anaesthesiology; APAGBI: Association of Pediatric Anesthetists of Great Britain and Ireland; APS: American Pain Society.

Figura 1. Regime terapeutico analgesici non-oppioidi prescritti nel dolore lieve-moderato



Adattato da Marseglia GL, et al. *Italian Journal of Pediatrics* 2019⁹.

FARMACODINAMICA DI PARACETAMOLO E IBUPROFENE

Ibuprofene e paracetamolo forniscono analgesia attraverso meccanismi differenti. Il paracetamolo è una classe distinta dai FANS che possiede proprietà sia analgesiche che antipiretiche, ma non è un antinfiammatorio. L'ibuprofene è il FANS che in genere viene usato in pediatria.

La combinazione paracetamolo e ibuprofene è un esempio di analgesia multimodale, poiché il paracetamolo è un analgesico ad azione centrale, mentre l'ibuprofene esercita il suo effetto analgesico in parte attraverso una modalità di azione periferica e in parte centrale. L'utilizzo della combinazione consente perciò di sfruttare la sinergia farmacodinamica data dalla complementarità dei due principi attivi.

Per quanto riguarda il meccanismo di azione di paracetamolo, si pensa che esso comporti l'inibizione di una sottoclasse di isoforme dell'enzima COX nel sistema nervoso centrale (**Figura 2**), oltre ad altre for-

me di interazione, anche se per ora esse non sono del tutto chiare.

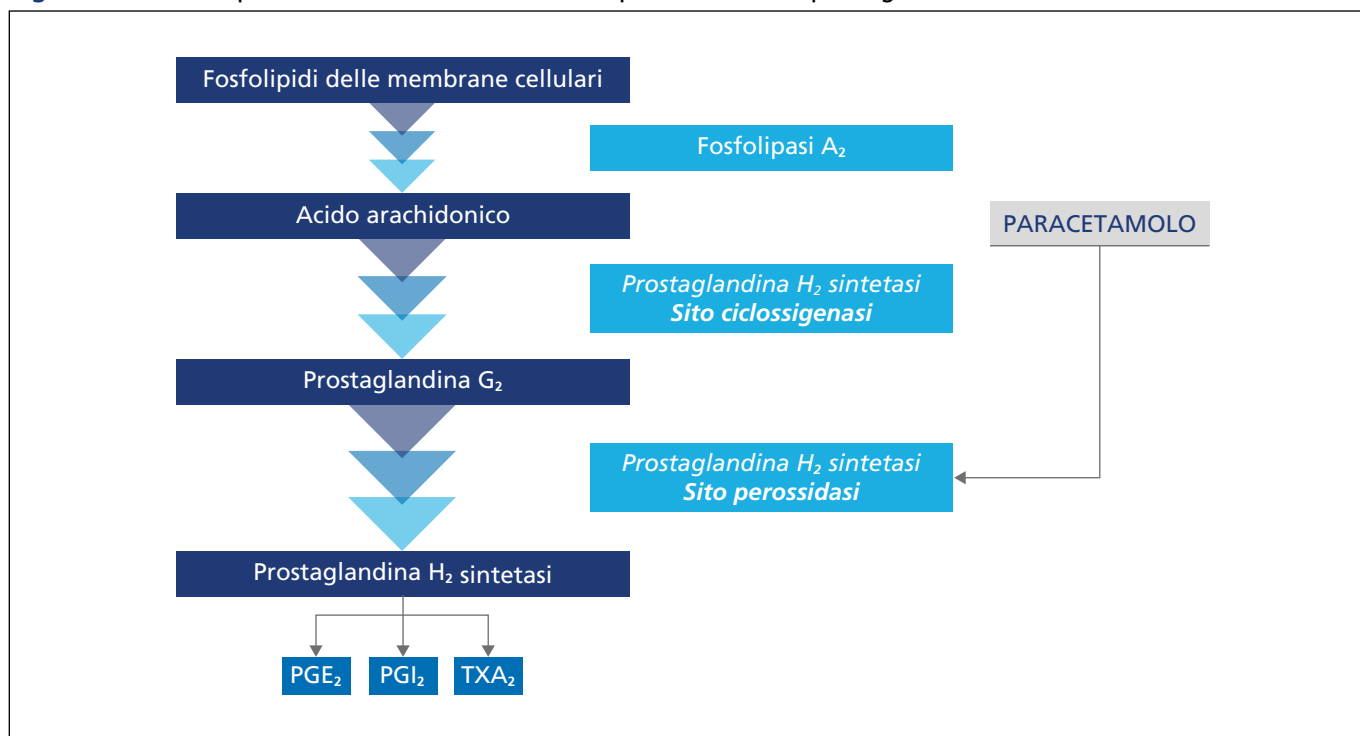
Il paracetamolo esercita la sua azione analgesica attraverso molteplici meccanismi. È principalmente coinvolta l'inibizione della produzione delle prostaglandine (PG) mediata dalle ciclossigenasi (specialmente COX-2), nonché la stimolazione delle vie discendenti serotoninergiche che presiedono alla soppressione del dolore. Quest'ultimo meccanismo si pensa debba essere ascritto a una attivazione indiretta dei recettori cannabinoidi di tipo 1 (CB1), e porta a livello midollare all'attivazione di interneuroni oppioidergici. È stato proposto anche un coinvolgimento dei recettori TRPA1 (*Transient Receptor Potential A1*) ma sono necessarie ulteriori conferme²³. Indipendentemente dal suo meccanismo d'azione, il principale risultato clinico è che il paracetamolo aumenta la tolleranza al dolore attraverso un effetto sul sistema nervoso centrale²⁴.

Sulla base del suo meccanismo di azione centrale, il paracetamolo non presenta gli eventi avversi tipi-

ci dei FANS grazie all'attività inibitoria sulle prostaglandine a livello periferico²⁵, mostrando una buona tollerabilità gastrointestinale, renale e cardiovascolare. Quando assunto a dosi terapeutiche non si manifestano effetti indesiderati a carico del sistema epatico. In letteratura sono documentati casi di epatotossicità conseguenti ad errori nella somministrazione del medicinale quali un sovradosaggio, il raddoppio della dose, la somministrazione troppo frequente, la co-somministrazione con altri farmaci contenenti paracetamolo, o un uso continuativo di paracetamolo fino a 24 giorni²⁶. Al contrario, il sito d'azione dell'effetto analgesico dei FANS è prevalentemente periferico, all'interno

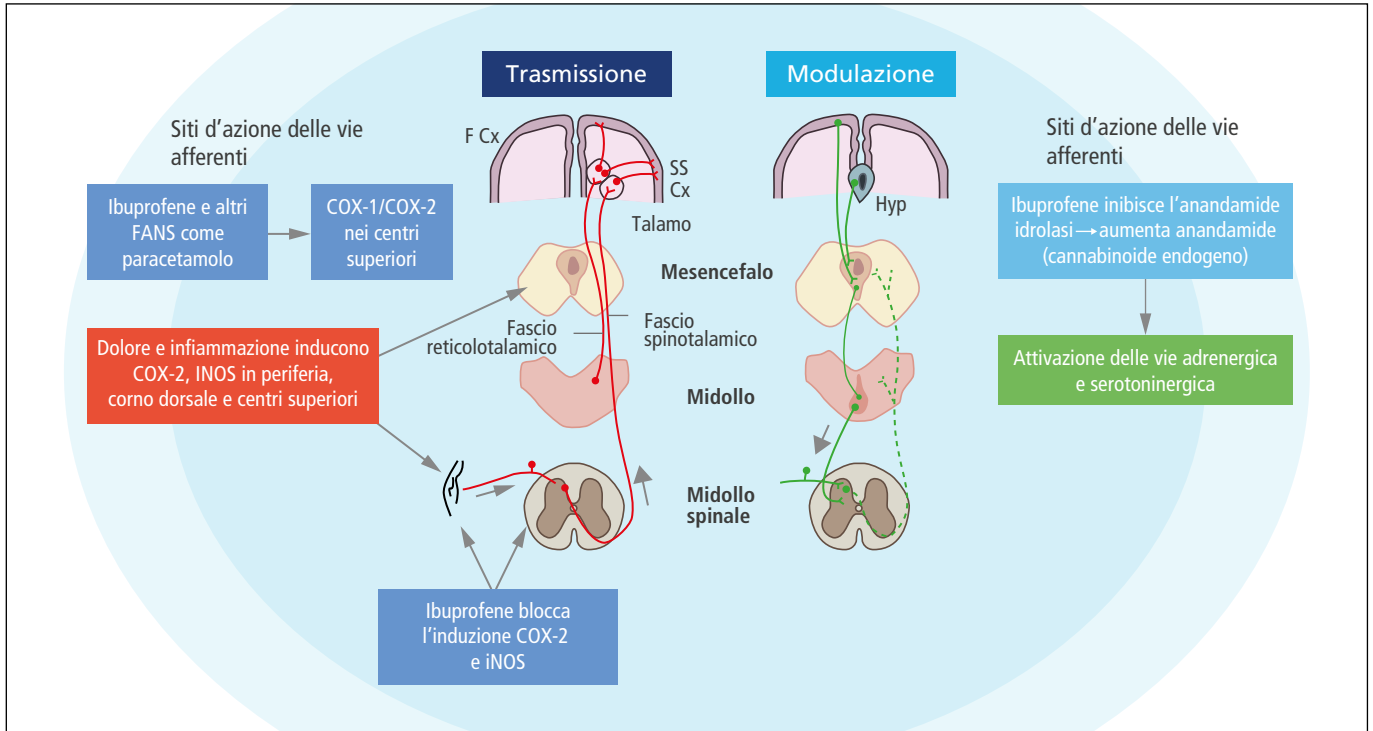
del tessuto lesso o infiammato²⁷. Ibuprofene è un FANS che inibisce gli enzimi ciclossigenasi COX-1 e COX-2 e la conseguente sintesi di prostaglandine pro-infiammatorie, come mostrato in **Figura 3**. L'ibuprofene è generalmente ritenuto sicuro per l'uso in diverse patologie infiammatorie e nel dolore acuto e cronico^{16, 28}. Gli eventi avversi più comuni sono quelli gastrointestinali come nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, costipazione, dispepsia e flatulenza, che in genere si risolvono spontaneamente¹⁰. Tuttavia, è stato associato anche ad eventi avversi renali ed epatici, in dipendenza del dosaggio, dell'uso concomitante di altri farmaci e delle comorbilità^{16, 28, 29}.

Figura 2. Ruolo del paracetamolo nell'inibizione della produzione delle prostaglandine



Adattato da Sharma CV et al. *Anaesthesia Critical Care & Pain*, 2014²⁵.

Figura 3. Meccanismo di azione di ibuprofene



Il principale meccanismo d'azione di ibuprofene è l'inibizione reversibile non selettiva degli enzimi della cicloossigenasi COX-1 e COX-2. Ibuprofene può inibire l'aggregazione e la degranolazione dei neutrofili e la produzione di citochine proinfiammatorie da parte delle cellule immunitarie. Ibuprofene esercita un'azione scavenger sui radicali HO•, •NO e ONOO•. Ibuprofene può inibire la produzione di ossido nitrico attraverso le ossido nitrico sintasi costitutive (cNOS) o le ossido nitrico sintasi indotte da infiammazione (iNOS). Ulteriori effetti analgesici dell'ibuprofene possono essere attribuiti a elevati livelli dell'endocannabinoide anandamide, che attiva l'asse antinocicettivo attraverso i recettori dei cannabinoidi (CB1 e CB2) nel SNC. A concentrazioni terapeutiche, l'ibuprofene inibisce il metabolismo di anandamide esercitando un'azione sinergica antinocicettiva.

Adattato da Rainsford KD. *Ibuprofen: Pharmacology, Therapeutics and Side Effects*. DOI 10.1007/978 3 0348 0496 7 - Springer Heidelberg New York Dordrecht London.

FARMACOCINETICA E POTENZIAMENTO DELL'ANALGESIA DERIVANTE DALL'INTERAZIONE TRA I DUE FARMACI

Il potenziamento dell'efficacia analgesica quando paracetamolo e ibuprofene vengono usati in combinazione può essere attribuito sia alla complementarità dei due meccanismi d'azione, ovvero al fatto che l'azione analgesica del paracetamolo si svolge a livello centrale e l'azione antinfiammatoria dell'ibuprofene si verifica prevalentemente a livello periferico, sia al sinergismo farmacocinetico.

Considerato il diverso meccanismo e metabolismo di questi due farmaci, la somministrazione concomitante non causa interazioni dirette.

A tal proposito, studi di farmacocinetica hanno mo-

strato l'assenza di alterazioni delle concentrazioni plasmatiche di ibuprofene e paracetamolo quando vengono assunti insieme^{30, 31}. Questo rappresenta un grande vantaggio in termini di somministrazione combinata dei farmaci in quanto il profilo di sicurezza non viene alterato.

Inoltre, molti FANS sono in grado di aumentare la motilità gastrica, ed è noto che un accelerato svuotamento gastrico promuove un più rapido assorbimento intestinale del paracetamolo, che è prevalentemente assorbito a livello duodeno-digiunale, con anticipo dell'effetto farmacologico. Questo ovviamente risulta vantaggioso in alcune condizioni di dolore acuto^{30, 32, 33}.

Ibuprofene e paracetamolo, quindi, possono essere combinati con successo per ottenere un'analge-

sia efficace nonostante l'utilizzo di dosi ridotte dei singoli componenti rispetto a quanto assunto con il dosaggio standard per ciascun agente. Pertanto la somministrazione concomitante può ridurre l'esposizione ai singoli farmaci e portare a un profilo di sicurezza e tollerabilità migliore³⁴.

Alcuni studi effettuati sui bambini indicano che la terapia combinata con paracetamolo e ibuprofene induce un'analgesia superiore rispetto al singolo paracetamolo o al placebo, specialmente a dosi di ibuprofene inferiori a 5 mg/kg³⁵⁻³⁹.

L'effetto primario dipende dalla dose e dal rapporto di dose e sembra sia possibile estendere la durata dell'analgesia e aumentare l'efficacia fino a una risposta massima³⁹.

A livello farmacocinetico diversi studi hanno mostrato come i limiti di assorbimento di diverse formulazioni di paracetamolo e ibuprofene rientravano nell'intervallo di bioequivalenza dell'80-125% sia

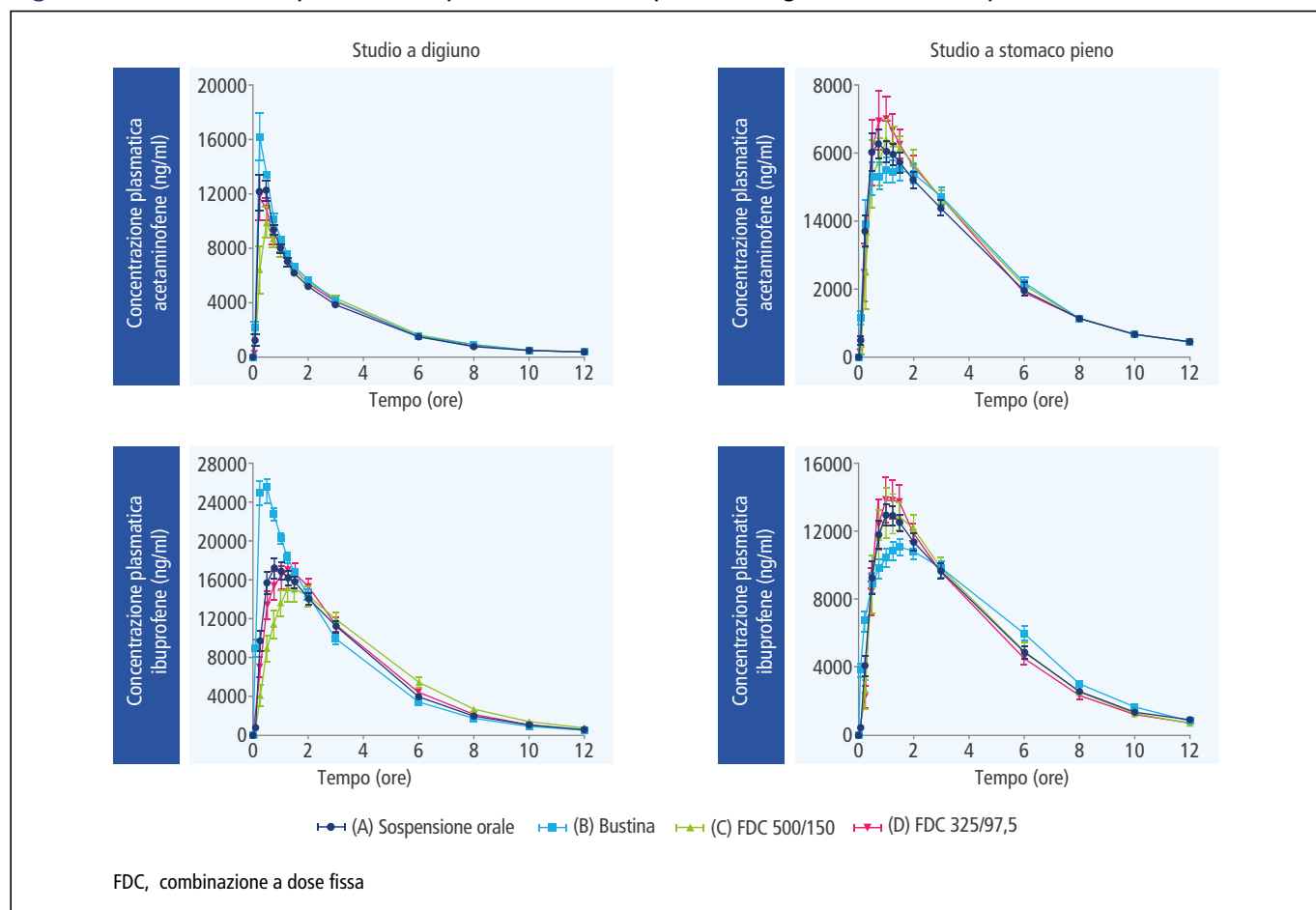
a digiuno che a stomaco pieno, parametro valutato mediante la misurazione dall'area sotto la curva della concentrazione plasmatica dal tempo zero al momento dell'ultima concentrazione plasmatica misurabile (AUC_{0-t}) e l'area sotto la curva dal tempo zero all'infinito ($AUC_{0-\infty}$)^{31, 40}.

Lo studio di Aitken P et al. 2018⁴⁰ riassume i risultati di due studi clinici relativi ai parametri farmacocinetici di una combinazione di paracetamolo e ibuprofene testati in quattro formulazioni (**Figura 4**).

Entrambi gli studi erano monocentrici, in aperto, randomizzati, a dose singola con un disegno incrociato a quattro vie per confrontare un prodotto in sospensione orale, un prodotto in bustina e due diverse formulazioni in compresse. Ciascuna dose conteneva paracetamolo 975-1000 mg e ibuprofene 292,5-300 mg.

I risultati hanno mostrato come la concentrazione plasmatica massima misurata (C_{max}) per le due for-

Figura 4. Concentrazione plasmatica di paracetamolo e ibuprofene a digiuno e a stomaco pieno (Media \pm SEM)



Adattato da Aitken P, et al. J Bioequiv Availab 2018⁴⁰.

mulazioni in compresse era bioequivalente a stomaco pieno sia per paracetamolo che per ibuprofene. L'assunzione di cibo ha ridotto la C_{max} e aumentato il tempo in cui si è verificata la concentrazione plasmatica massima misurata (T_{max}) sia di paracetamolo che di ibuprofene.

Questo effetto è stato maggiore nelle formulazioni in bustina e sospensione orale, probabilmente a causa della dissoluzione del farmaco prima della somministrazione, conferendo un assorbimento più rapido dal tratto gastrointestinale⁴⁰.

Lo stesso studio ha messo in evidenza come un rapporto paracetamolo/ibuprofene di 3,33:1 (corrispondenti a 500 mg di paracetamolo e 150 mg di ibuprofene per le compresse oppure a 160 mg paracetamolo e 48 mg/5 ml ibuprofene per la sospensione orale) sia estremamente efficace nel trattamento del dolore acuto post-operatorio⁴⁰.

È importante sottolineare che la somministrazione combinata non a dose fissa, o alternata di paracetamolo e ibuprofene non è indicata poiché può indurre un maggior rischio di errori nel dosaggio e che viene consigliato l'utilizzo di una dose fissa dei due farmaci, anche in considerazione del fatto che l'uso dell'antidolorifico combinato a dose fissa ha il potenziale per migliorare l'efficacia analgesica⁴¹⁻⁴⁴.

EFFICACIA E SICUREZZA DELLA COMBINAZIONE FISSA DI PARACETAMOLO E IBUPROFENE

Numerose evidenze sia in ambito pediatrico che nell'adulto suggeriscono che un'analgesia multimodale composta da non-oppioidi come paracetamolo e FANS, in particolare ibuprofene, possa fornire un'analgesia aggiuntiva rispetto a entrambi i farmaci usati da soli, senza aumentare i rischi di effetti avversi^{35, 45, 46}.

Gli studi sull'efficacia e sulla sicurezza sia del paracetamolo che dell'ibuprofene sono stati ampiamente pubblicati da molti anni. Questo corpus di lavori copre numerosi studi in diverse indicazioni acute e croniche, dal dolore post-operatorio acuto all'osteoartrite e all'artrite reumatoide, negli adulti e nei

bambini, e rafforza le prove coerenti e solide sugli effetti analgesici di ciascun farmaco^{35, 46}.

La combinazione di paracetamolo e ibuprofene per il trattamento del dolore è supportata da molti studi clinici sia negli adulti che nei bambini^{1, 20, 38, 47, 48}. Grazie alla sinergia tra le due molecole si stima che l'efficacia terapeutica sia maggiore del 30% rispetto ai due farmaci assunti singolarmente⁴⁶.

Le preparazioni che associano diversi farmaci favoriscono la compliance del paziente, il lavoro del medico, e il successo terapeutico⁴⁹. Inoltre, come di seguito definito, il rationale di una combinazione a dose fissa di paracetamolo e ibuprofene è supportata dalla letteratura pubblicata^{38, 47}.

Evidenze nell'adulto

Due studi clinici si sono concentrati su sicurezza ed efficacia della combinazione, a dose fissa in rapporto 3,33:1, negli adulti sottoposti a chirurgia orale:

- **Merry AF et al. 2010⁴⁷**, uno studio randomizzato, in doppio cieco, ha mostrato come l'utilizzo di una dose combinata di paracetamolo e ibuprofene (una combinazione di paracetamolo 500 mg e ibuprofene 150 mg per compressa) sia molto più efficace in termini di riduzione del dolore dopo un intervento di chirurgia orale rispetto a 500 mg di paracetamolo (+32% di efficacia della combinazione) o a 150 mg di ibuprofene (+36% di efficacia della combinazione). In questo studio, su 135 pazienti adulti (>16 anni) che dovevano sottoporsi a una o più estrazioni del terzo molare in condizioni di anestesia generale o locale, gli esperti hanno valutato l'effetto analgesico del trattamento misurato mediante scala Visual Analogue Scale (VAS) (0-100 mm) nelle 48 ore successive all'intervento. I pazienti, che hanno utilizzato la combinazione paracetamolo/ibuprofene, in rapporto 3,33:1, hanno provato meno dolore nelle prime 48 ore dopo la chirurgia orale rispetto ai pazienti che hanno assunto paracetamolo o ibuprofene in monoterapia.

- **Atkinson HC et al. 2015⁵⁰** è uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato da placebo, condotto su 177 pazienti adulti (16-60 anni) che presentavano un dolore da moderato a severo (≥ 40 mm su una scala VAS di 100 mm) dopo l'estrazione di almeno due terzi molari. I soggetti sono stati assegnati a uno di quattro bracci di trattamento, ovvero 250 mg paracetamolo/75 mg ibuprofene, 500 mg paracetamolo/150 mg ibuprofene, 1000 mg paracetamolo/300 mg ibuprofene, o placebo. Tutti hanno assunto il trattamento assegnato ogni 6 ore per 24 ore. Gli esperti hanno valutato i valori di differenza di intensità del dolore sommata media (SPID) a 24 ore, derivati dall'intensità di dolore misurati con scala VAS (0-100 mm) a 24 ore dopo l'assunzione della prima dose di trattamento. La combinazione di paracetamolo e ibuprofene ha mostrato un'efficacia analgesica superiore a tutti i dosaggi studiati, con un inizio dell'analgesia simile tra tutti i dosaggi, e una migliore riduzione del dolore a 1,5-1,8 ore.

La combinazione, a dose fissa, in un rapporto 3,33:1 di paracetamolo e ibuprofene, fornisce un sollievo dal dolore superiore e sicuro rispetto al placebo nei pazienti adulti dopo un intervento chirurgico di rimozione del terzo molare.

Un altro studio invece ha valutato l'efficacia della combinazione sul dolore muscoloscheletrico:

- **Bettiol A et al. 2021⁵¹** ha analizzato l'efficacia della combinazione sui disturbi muscoloscheletrici acuti, per i quali vengono di solito prescritti paracetamolo, FANS e oppioidi. Gli autori hanno studiato l'efficacia di una combinazione di ibuprofene e paracetamolo a dose fissa (paracetamolo 500 mg + ibuprofene 150 mg) rispetto ad altri analgesici nel prevenire la persistenza del dolore muscoloscheletrico. Per ogni pazien-

te è stata definita come data indice la prima prescrizione di un analgesico.

Una nuova visita del medico di famiglia relativa a disturbi muscoloscheletrici nei primi 3 mesi successivi alla data indice è stata definita "persistenza del dolore". L'esito principale dello studio è stato il rischio di persistenza del dolore tra gli utilizzatori della combinazione di paracetamolo e ibuprofene rispetto ad altri analgesici sistemici somministrati per via orale. Complessivamente, 102.216 pazienti sono stati trattati con analgesici sistemici per via orale per disturbi muscoloscheletrici acuti. A 939 (0,92%) pazienti è stata prescritta la combinazione a dose fissa di ibuprofene più paracetamolo per una durata media di 7,23 giorni, principalmente per lombalgia e cervicaglia.

La persistenza del dolore muscoloscheletrico è stata riscontrata in 22.125 (21,65%) pazienti. Rispetto ad altri analgesici sistemici, la combinazione ibuprofene più paracetamolo è risultata significativamente più efficace nel prevenire la persistenza del dolore. Questi risultati dimostrano che la combinazione a dose fissa di ibuprofene più paracetamolo sia efficace nel controllo del dolore muscoloscheletrico persistente.

- Di particolare rilevanza è lo studio sulla sicurezza di **Aitken P et al. 2019⁴⁵**, dove l'obiettivo era quello di determinare se il trattamento con una combinazione a dose fissa contenente paracetamolo e ibuprofene (FDC) provocasse eventi avversi imprevisti e/o cambiamenti nei profili di sicurezza dei suoi due ingredienti rispetto alla monoterapia.

Il set di dati più ampio è stato ottenuto unendo quattro studi clinici randomizzati controllati con paracetamolo 325 mg + ibuprofene 97,5 mg (FDC 325/97,5, tre compresse per dose) o paracetamolo 500 mg + ibuprofene 150 mg (FDC 500/150, due compresse per dose).

Alle dosi massime, le due dosi fisse sono bioequivalenti, consentendo la messa in comune dei dati per l'analisi della sicurezza. Dai quattro studi su 922 pazienti che hanno ricevuto FDC, paracetamolo da solo, ibuprofene da solo o placebo, sono stati riscontrati un totale di 521 eventi avversi con un'incidenza di eventi avversi con FDC simili o inferiori al gruppo in monoterapia o al placebo.

La FDC non ha alterato l'incidenza e la percentuale degli eventi avversi più comuni, inclusi eventi gastrointestinali e sanguinamento post-operatorio.

I risultati hanno mostrato un'incidenza di eventi avversi FDC simili o inferiori al gruppo in monoterapia o al placebo. La dose fissa non ha alterato l'incidenza e la percentuale degli eventi avversi più comuni, inclusi eventi gastrointestinali e sanguinamento post-operatorio.

Ciò rafforza l'ipotesi che la combinazione di paracetamolo e ibuprofene a dose fissa in rapporto 3,33:1 non solo garantisce una migliore analgesia ma è sicura in termini di eventi avversi.

Estrapolazione dei dati di farmacocinetica

Per farmaci come paracetamolo e ibuprofene, che sono ampiamente conosciuti e usati in pratica clinica, c'è un rationale chiaro di estrapolazione dei dati di efficacia analgesica da traslare sui bambini, accettata anche dalla *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense e dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA)⁵².

Secondo le linee guida ICH E11 dell'EMA, infatti, quando un medicinale è sviluppato per la popolazione pediatrica per la stessa indicazione di un prodotto esistente per gli adulti, e quando il decorso della malattia e l'esito della terapia sono comparabili, è appropriata l'estrapolazione dei dati sull'efficacia degli adulti.

La linea guida afferma che "un approccio di farmacocinetica/farmacodinamica combinato con la

sicurezza e altri studi pertinenti potrebbe evitare la necessità di studi di efficacia clinica".

La strategia di sviluppo del prodotto contenente paracetamolo 160 mg/5 ml e ibuprofene 48 mg/5 ml sospensione orale è stata conforme a queste raccomandazioni, e l'estrapolazione dell'efficacia e della sicurezza del prodotto di associazione a dose fissa esistente negli adulti alla popolazione pediatrica è stata supportata dallo studio **Playne R et al. 2018**⁵³ di farmacocinetica-farmacodinamica (PK-PD) del prodotto, condotto su 251 bambini di età compresa tra 2 e 12 anni, che verrà descritto dettagliatamente in seguito.

Data la mancanza di interferenza con le vie metaboliche di un farmaco da parte dell'altro, ed esistendo dati a sostegno di questo rapporto di associazione a dose fissa, è possibile escludere qualsiasi effetto avverso additivo sull'erosione gastrica e sul sanguinamento quando il paracetamolo viene aggiunto all'ibuprofene per l'uso a breve termine nel dolore acuto. Infine, i dati di modellizzazione non hanno potuto dimostrare alcuna differenza nei parametri farmacodinamici tra bambini e adulti³⁹, supportando l'estrapolazione dell'efficacia della combinazione a dose fissa da adulti a bambini. L'ulteriore efficacia fornita dalla combinazione su uno dei monocomponenti non va a scapito di una ridotta tollerabilità o sicurezza.

Gli studi nei bambini, in particolare Aitken 2019⁴⁵, confermano che la combinazione di paracetamolo e ibuprofene a dose fissa in rapporto 3,33:1 non solo garantisce la migliore analgesia, come negli adulti, ma è sicura in termini di eventi avversi.

Evidenze nel bambino

Nei bambini gli studi si sono focalizzati sull'efficacia della combinazione e sul vantaggio dal punto di vista della sicurezza. In particolare:

- Lo studio **Gazal G et al.**³⁵ aveva confrontato, già nel 2007, l'efficacia di diversi analgesici orali per alleviare il dolore e il malessere nei bambini dopo l'estrazione di denti in anestesia generale, randomizzando 201 soggetti a rice-

vere ibuprofene da solo (5 mg kg⁻¹), paracetamolo/ibuprofene in combinazione (15/5 mg kg⁻¹), paracetamolo ad alte dosi (20 mg kg⁻¹) e paracetamolo a dose abituale (15 mg kg⁻¹) (gruppo di controllo).

La valutazione del malessere nei bambini è stata effettuata immediatamente prima dell'intervento, al recupero dall'anestesia e dopo 15 minuti utilizzando una scala a cinque punti.

Inoltre, ogni bambino è stato osservato immediatamente dopo l'intervento e 15 minuti dopo l'intervento per segni di dolore utilizzando la scala del dolore dell'ospedale pediatrico dell'Ontario orientale. Ci sono state riduzioni significative nei punteggi medi del dolore e dello stress per la combinazione paracetamolo/ibuprofene rispetto al gruppo di controllo a 15 minuti dopo l'intervento.

Questo studio fornisce prove a sostegno della somministrazione orale della combinazione per l'analgesia post-operatoria nei bambini che hanno i denti estratti sotto anestesia generale.

- **Playne R et al. 2018⁵³**, studio randomizzato, in singolo cieco, a gruppi paralleli, è stato condotto su 251 bambini di età compresa tra 2 e 12 sottoposti a tonsillectomia con o senza adenoidectomia che ha confrontato i profili farmacocinetici, l'efficacia analgesica e la sicurezza di una dose alta e bassa di una combinazione a dose fissa di paracetamolo e ibuprofene (sospensione orale di paracetamolo 160 mg/5 ml e ibuprofene 48 mg/5 ml). Prima dell'intervento è stata somministrata per via orale una dose di carico doppia, seguita da un trattamento fino a 11 giorni (dose più alta: paracetamolo 15 mg/kg + ibuprofene 4,5 mg/kg, dose più bassa: paracetamolo 12 mg/kg + ibuprofene 3,6 mg/kg). Dopo somministrazione orale della combinazione a dose fissa, paracetamolo e ibuprofe-

ne vengono assorbiti con tasso comparabile, raggiungono il picco plasmatico a tempi simili e hanno un'emivita plasmatica simile. Queste caratteristiche sono appropriate per l'utilizzo della combinazione e per la frequenza delle somministrazioni.

Le differenze nella concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e nell'esposizione totale (AUC_{0→t}) tra i gruppi di trattamento per entrambi i farmaci erano coerenti con un aumento del 25% della dose; non c'era differenza nel tempo per raggiungere il picco di concentrazione (T_{max}).

Nella prima giornata post-operatoria, non c'era differenza nei punteggi del dolore o nell'uso delle combinazioni di salvataggio tra i gruppi di trattamento (circa il 30% in entrambi i gruppi) (**Figura 5**).

La combinazione ha mostrato un buon profilo di tollerabilità fino a 10 giorni in entrambi i gruppi, e gli eventi avversi più comuni sono stati vomito e nausea. L'incidenza del sanguinamento post-operatorio è stata del 4,4%. La buona tollerabilità della combinazione a dose fissa per un periodo di studio prolungato supporta l'utilità di entrambe le dosi della combinazione a dose fissa in ambito domiciliare (**Tabella 3**).

Il dolore a seguito di tonsillectomia è spesso mal gestito in ambito domiciliare e, anche se è noto che l'analgesia multimodale con paracetamolo e FANS offra un sollievo superiore rispetto alla monoterapia, essa può essere difficile da gestire per gli operatori sanitari.

Uno studio⁵⁴, infatti, ha messo proprio in evidenza come bambini, in età prescolare, ritornati a casa dopo tonsillectomia e adenoidectomia, ricevano solo circa il 50% degli analgesici prescritti. In una popolazione di bambini con trattamento analgesico prescritto nei giorni successivi all'intervento di tonsillectomia più del 90% dei genitori non somministrava almeno una dose di analgesico al giorno per i primi 3 giorni.

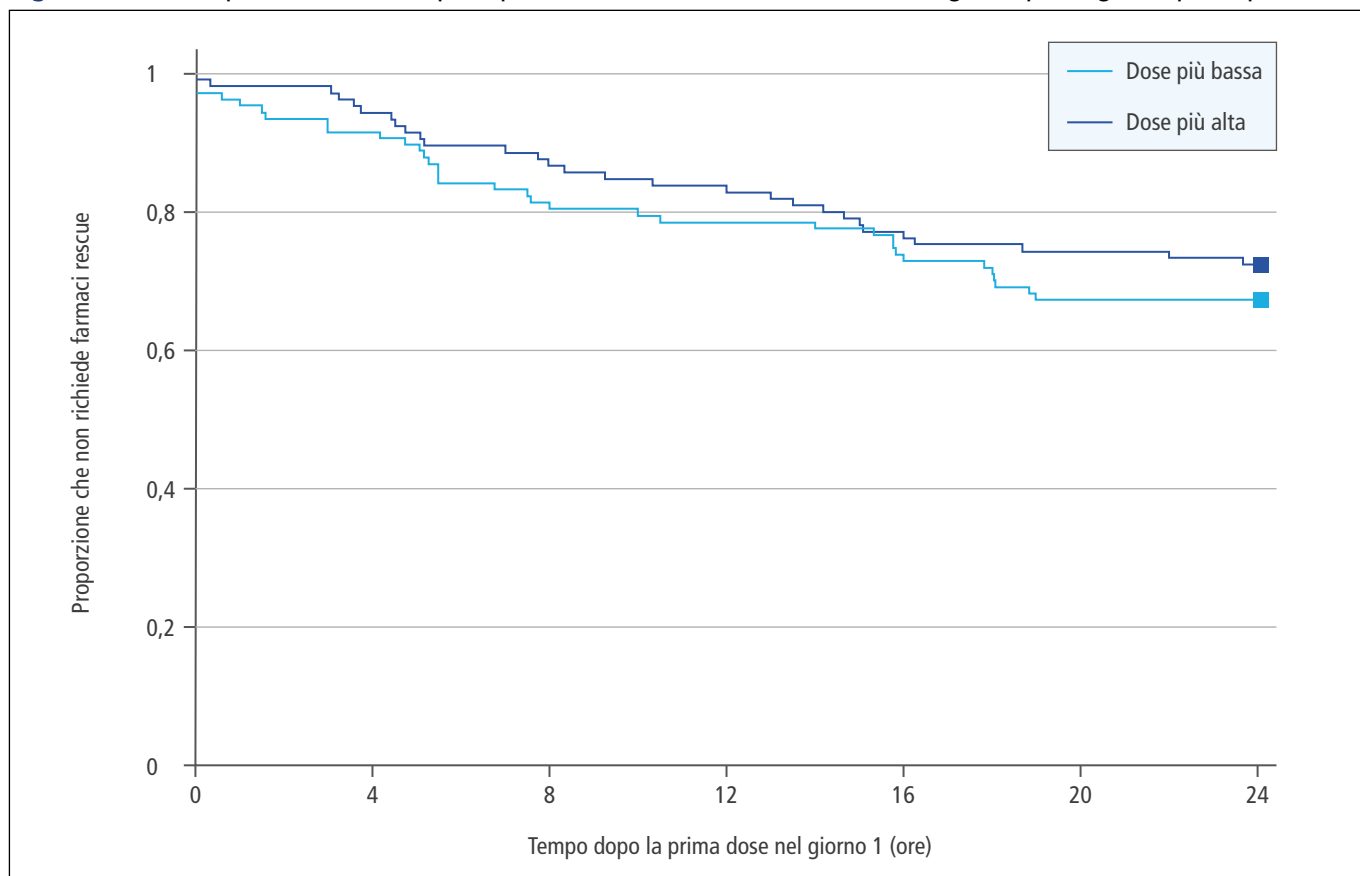
Tabella 3. Sintesi dei risultati sulla sicurezza

Safety outcomes	Dosaggio più basso (N = 123)	Dosaggio più alto (N = 128)
Durata del dosaggio (d)		
Mediana ± SD	10 ± 0.2	9 ± 0.5
Tutti gli eventi avversi (AE)		
Eventi avversi, n	80	90
Pazienti che manifestano ≥1 AE, N (%)	51 (41)	60 (47)
Eventi avversi possibilmente/probabilmente/sicuramente correlati al farmaco dello studio, n	2	12
Eventi avversi severi, n	3	0
Eventi avversi gravi		
Eventi avversi gravi, n	6	7
Pazienti che manifestano ≥1 AE gravi, N (%)	6 (5)	6 (5)
Eventi avversi gravi possibilmente/probabilmente/sicuramente correlati al farmaco dello studio, n	0	0
Eventi avversi comuni (≥2% di partecipanti)		32 (25)
Vomito, N (%)	27 (22)	12 (9)
Nausea, N (%)	14 (11)	4 (3)
Ematoma post-procedurale, N (%)	7 (6)	3 (4)
Grave ematoma post-procedurale, N (%)	5 (4)	3 (2)
Dolore addominale superiore, N (%)	4 (3)	4 (3)
Otalgia, N (%)	3 (2)	2 (2)
Piressia, N (%)	5 (4)	

Legenda: n, numero di eventi avversi; N, numero di pazienti affetti

Adattato da Playne R, et al. *Paediatr Anaesth*. 2018⁵³.

Figura 5. Curve Kaplan-Meier del tempo di primo utilizzo dei farmaci rescue (al bisogno) il primo giorno post-operatorio



Adattato da Playne R, et al. Paediatr Anaesth. 2018⁵³.

NUOVA FORMULAZIONE PEDIATRICA DI PARACETAMOLO E IBUPROFENE IN COMBINAZIONE

La popolazione pediatrica è un gruppo eterogeneo che spazia dall'età neonatale pretermine a quella adolescenziale e presenta molte differenze fisiologiche e di sviluppo per quanto riguarda la maturazione degli organi e della pelle, il metabolismo e altri fattori. Chiaramente non è semplice sviluppare una dose e una forma di somministrazione adatta per questa popolazione così varia, ma l'obiettivo dovrebbe essere quello di coprire in sicurezza una fascia di età il più ampia possibile con una forma di dosaggio specifica.

Punti fondamentali delle formulazioni pediatriche riguardano la progettazione e lo sviluppo di nuove forme di dosaggio, regolabili per età e dimensioni, accettabili e con buona palatabilità, facili da somministrare e chiaramente sicure ed efficaci⁵⁵. Infatti, se è vero che nel successo di un intervento farmacologico gioca un ruolo importante la compliance del paziente, nel caso dei bambini gli ostacoli sono davvero tanti, e quando si formula un medicinale pediatrico, è necessario considerare l'accettabilità del prodotto determinata dalle caratteristiche sia del prodotto che dell'utilizzatore⁵⁶.

Negli ultimi decenni, le autorità di regolamentazione hanno emanato linee guida per facilitare lo sviluppo di farmaci specializzati per i bambini. L'uso di forme di dosaggio solide orali invece di forme di dosaggio liquide, pur preferibile a causa di vantaggi nella conservazione, presenta molte difficoltà relativamente all'appetibilità e alla dimensione⁵⁷.

Per questo motivo formulazioni di scelta in età pediatrica sono gli sciroppi, le sospensioni, le gocce e

i granulati. Lo sciroppo è una soluzione con acqua e alte concentrazioni di zucchero (66,5% p/p per la Farmacopea italiana) che ha un gusto molto dolce ed elevata viscosità.

Nella sospensione invece particelle solide insolubili sono disperse in un mezzo liquido. Nel caso della sospensione, per avere una palatabilità più accettabile, è possibile migliorare il grado di solubilizzazione del farmaco anche in caso di sostanze con gusto sgradevole. Inoltre, nelle sospensioni è possibile inserire un carico di farmaco maggiore rispetto alle soluzioni, riducendo il volume liquido che è necessario assumere^{55, 57, 58}.

Sospensione paracetamolo e ibuprofene (32 mg/ml + 9,6 mg/ml sospensione orale)

Una nuova formulazione pediatrica in sospensione orale a base di paracetamolo e ibuprofene in combinazione fissa (32 mg/ml + 9,6 mg/ml), è stata autorizzata dall'AIFA (GU Serie Generale n.251 del 20-10-2021).

Questa combinazione paracetamolo e ibuprofene, in rapporto 3,33:1 si propone come trattamento efficace e sicuro per la gestione del dolore acuto da lieve a moderato che non viene attenuato dal paracetamolo o dall'ibuprofene in monoterapia nei bambini dai 2 ai 12 anni.

Il prodotto deve essere somministrato ogni 4-6 ore secondo necessità, senza superare le 4 dosi in 24 ore. Nei bambini fino a 10 anni di età, è fondamentale rispettare la posologia in base al peso corporeo e non all'età, che è approssimativa e indicata solo a titolo informativo (**Tabella 4, Figura 6**). In pratica, la sospensione permette una posologia/dose di paracetamolo 12 mg/kg e ibuprofene 3,6 mg/kg.

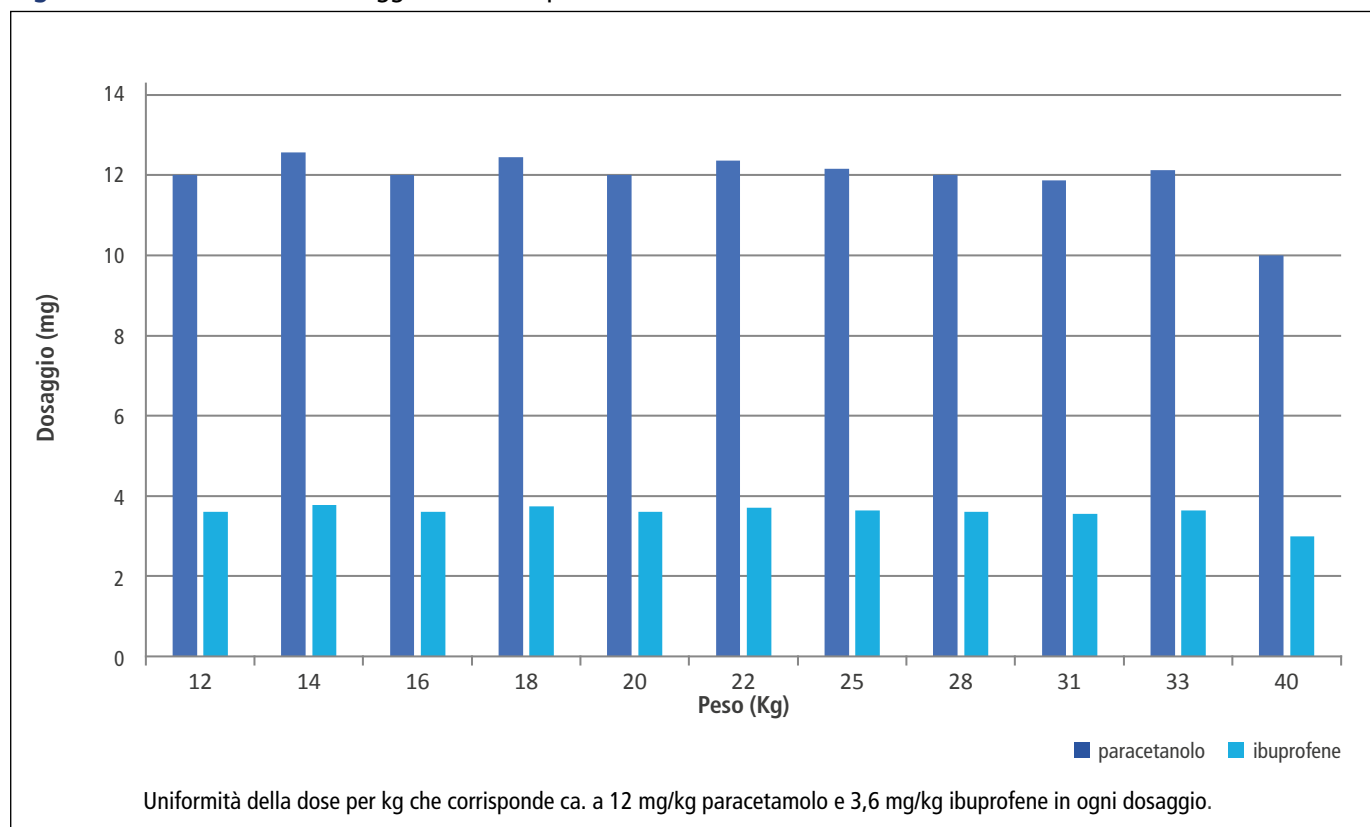
Tabella 4. Schema posologico paracetamolo e ibuprofene (32 mg/ml + 9,6 mg/ml sospensione orale)

Peso corporeo	Età (approssimativa)	Volume sospensione orale* (ml)	Dose corrispondente di paracetamolo e ibuprofene	Dose espressa in mg/kg	
				Paracetamolo	Ibuprofene
da 12 kg	2 anni	4,5	144 mg + 43,2 mg	12,00	3,60
da 14 kg	3 anni	5,5	176 mg + 52,8 mg	12,57	3,77
da 16 kg	4 anni	6,0	192 mg + 57,6 mg	12,00	3,60
da 18 kg	5 anni	7,0	224 mg + 67,2 mg	12,44	3,73
da 20 kg	6 anni	7,5	240 mg + 72 mg	12,00	3,60
da 22 kg	7 anni	8,5	272 mg + 81,6 mg	12,36	3,71
da 25 kg	8 anni	9,5	304 mg + 91,2 mg	12,16	3,65
da 28 kg	9 anni	10,5	336 mg + 100,8 mg	12,00	3,60
da 31 kg	10 anni	11,5	368 mg + 110,4 mg	11,87	3,56
33-40 kg**	11-12 anni	12,5	400 mg + 120 mg	12,12	3,64

*32 mg/ml + 9,6 mg/ml sospensione orale: 1 ml contiene 32 mg di paracetamolo e 9,6 mg di ibuprofene.

**Nei bambini di età superiore a 10 anni, il rapporto tra peso ed età non è più uniforme per via dello sviluppo puberale, che determina un impatto diverso sul peso corporeo in base al sesso e alle caratteristiche individuali.

Figura 6. Distribuzione del dosaggio in base al peso



Compliance della sospensione paracetamolo e ibuprofene (32 mg/ml + 9,6 mg/ml sospensione orale)

Una compliance non ottimale può indurre una ridotta efficacia della terapia e un maggior livello di dolore nel bambino, con conseguenze fisiche e psicologiche negative.

La sospensione è una formulazione di scelta in età pediatrica. L'uso della combinazione a dose fissa facilita il corretto dosaggio rispetto all'uso dei singoli farmaci con regimi di dosaggio differenti.

Una caratteristica essenziale di una soluzione farmaceutica, soprattutto se pediatrica, è avere una buona palatabilità.

La nuova formulazione pediatrica in sospensione orale a base di paracetamolo e ibuprofene in com-

binazione (32 mg/ml + 9,6 mg/ml), contiene aroma di fragola e di vaniglia, per rendere la somministrazione più apprezzata dai bambini.

Secondo EMA, per la selezione del sapore più adatto per un farmaco pediatrico, devono essere considerati il tipo di sapore (acido, alcalino, amaro, salato o dolce) e le condizioni di salute della popolazione target.

La fragola maschera il sapore amaro mentre la vaniglia il sapore salato e quello dolce³.

La sospensione paracetamolo e ibuprofene (32 mg/ml + 9,6 mg/ml), viscosa di colore rosa, dal caratteristico aroma di fragola, essendo liquida, è una delle formulazioni di scelta in età pediatrica che permette di ottenere una maneggevolezza appropriata, una buona palatabilità, una facilità di deglutizione e relativa compliance ottimale.

CONCLUSIONI

Nonostante la disponibilità di linee guida nazionali e internazionali, nella pratica clinica il dolore rimane spesso poco riconosciuto, sottovalutato e sotto-trattato. Avere una nuova opzione terapeutica come la nuova formulazione pediatrica in sospensione orale a base di paracetamolo e ibuprofene in combinazione, a dose fissa, 32 mg/ml + 9,6 mg/ml, per la gestione del dolore lieve-moderato, risulta particolarmente interessante.

Grazie alla posologia/dose di paracetamolo 12 mg/kg + ibuprofene 3,6 mg/kg, i principali vantaggi derivanti dalla somministrazione della combinazione, rispetto all'utilizzo dei singoli principi attivi, sono la complementarità dei meccanismi di azione e la riduzione dei dosaggi di ibuprofene, nonché le emergenti evidenze cliniche di efficacia e ottima tollerabilità.

Il rapporto 3,33:1 tra paracetamolo e ibuprofene nella sospensione orale 32 mg/ml paracetamolo e 9,6 mg/ml ibuprofene offre un'analgesia superiore rispetto a entrambe le monoterapie, limitando al contempo la dose di ibuprofene comunemente utilizzato a dosi piene, garantendo l'efficacia clinica e riducendo il rischio di incorrere in eventi avversi.

La sospensione contenente paracetamolo e ibuprofene è indicata per il trattamento a breve termine del dolore acuto da lieve a moderato che non viene attenuato dal paracetamolo o dall'ibuprofene (da soli) nei bambini di età compresa tra 2 e 12 anni, in particolare nel dolore post-operatorio o in altre forme di dolore tipicamente pediatriche come faringodinia, cefalea, otalgia e dolore da trauma o osteoarticolare.

HIGHLIGHTS

- **AZIONE MULTIMODALE SU DOLORE**

L'analgesia multimodale si pone come buona scelta nelle condizioni cliniche in cui alla componente dolore si associa uno stato infiammatorio, grazie a dosi modeste di farmaci come paracetamolo e ibuprofene, a diverso meccanismo d'azione, centrale e periferico.

- **ANALGESIA SUPERIORE E PIÙ DURATURA RISPETTO ALLA MONOTERAPIA**

L'innovativa combinazione pediatrica a dose fissa, in sospensione contenente paracetamolo 32 mg/ml e ibuprofene 9,6 mg/ml, nel rapporto tra le dosi di 3,33:1, consente di sfruttare la sinergia farmacodinamica data dalla complementarietà dei due principi attivi documentata in letteratura, con il vantaggio clinico di un effetto analgesico superiore e più duraturo rispetto ai singoli principi attivi assunti in monoterapia.

- **ESPOSIZIONE RIDOTTA A FANS**

Il basso dosaggio di ibuprofene usato nella combinazione consente di "risparmiare" l'esposizione a ibuprofene, pur mantenendo l'efficacia analgesica e antinfiammatoria, migliorando il profilo di sicurezza, spesso compromesso dall'uso eccessivo di dosi piene di ibuprofene comunemente utilizzate in monoterapia.

- **ASSENZA DI INTERAZIONI FARMACOCINETICHE**

Gli studi di farmacocinetica confermano che la co-somministrazione di paracetamolo e ibuprofene non altera la farmacocinetica dei singoli componenti.

L'assenza di interazioni farmacologiche, le proprietà farmacodinamiche delle due molecole e l'innovativo rapporto tra le dosi dei principi attivi con basso dosaggio di un FANS (rapporto 3,33:1) rendono la sospensione orale 32 mg/ml paracetamolo e 9,6 mg/ml ibuprofene un'opportunità e un'alternativa terapeutica clinicamente valida nella gestione di quelle condizioni di dolore con componente infiammatoria, a vantaggio inoltre della sicurezza dei pazienti soprattutto se con comorbilità e in politerapia.

- **COMPLIANCE AL TRATTAMENTO ANALGESICO**

L'utilizzo di una combinazione pediatrica, in sospensione, a dose fissa, permette una maggiore compliance grazie alla sicurezza, maneggevolezza, buona palatabilità e facilità di deglutizione.

BIBLIOGRAFIA

1. Barberi S, Bona G, Capecchi E, et al. La gestione di febbre e dolore in età pediatrica. Una guida pratica per l'ambulatorio del pediatra. SIPPS Supplemento al numero 3 – ANNO XII – 2017 – ISSN 1970-8165. <https://www.sipps.it/pdf/editoriale/GestioneFebbreDolore.pdf>
2. Marseglia GL, Alessio M, Da Dalt L, et al. Acute pain management in children: a survey of Italian pediatricians. *Ital J Pediatr.* 2019; 45 (1): 156. Published 2019 Dec 3. doi:10.1186/s13052-019-0754-3
3. EMEA. Reflection paper: formulation of choice for the paediatric population. 2016. www.ema.europa.eu
4. Gruppo di lavoro FeDO. Gestione del dolore, dell'inflammation e della febbre nel paziente pediatrico. Carocci Editore; 2016.
5. Ministero della Salute. Il Dolore nel Bambino. Strumenti pratici di valutazione e terapia, 2014.
6. Raffaelli G, Orenti A, Gambino M, et al. Fever and pain management in childhood: healthcare providers' and parents' adherence to current recommendations. *Int J Environ Res Public Health.* 2016 May; 13 (5): 499. doi:10.3390/ijerph13050499
7. Viitanen H, Tuominen N, Vääräniemi E, et al. Analgesic efficacy of rectal acetaminophen and ibuprofen alone or in combination for paediatric day case adenoidectomy. *Br J Anaesth.* 2003 Sep; 91 (3): 363-7. doi:10.1093/bja/aeg196
8. Benini F, Castagno E, Milani GP. La gestione del dolore nel bambino in pronto soccorso: survey negli ospedali italiani. Anno. 2019, Volume. 26, N. 3, Pag. 110-112.
9. Grout RW, Thompson-Fleming R, Carroll AE, et al. Prevalence of pain reports in pediatric primary care and association with demographics, body mass index, and exam findings: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2018; 18 (1): 363. Published 2018 Nov 21. doi:10.1186/s12887-018-1335-0
10. Linee Guida della Società Italiana di Pediatria. Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria 2012. Disponibile su: http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_SIP_febbre.pdf
11. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva, World Health Organization, 2012.
12. National Institute for Health and Care Excellence NICE. Fever in under 5s: assessment and initial management 2021. Disponibile su: [https://www.nice.org.uk/Section on Clinical Pharmacology Therapeutics Committee on Drugs](https://www.nice.org.uk/Section%20on%20Clinical%20Pharmacology%20Therapeutics%20Committee%20on%20Drugs).
13. Yousefifard M, Askarian-Amiri S, Neishaboori AM, et al. *Arch Acad Emerg Med* 2019 Oct 6; 7 (1): e55. eCollection 2019.
14. SIP Gestione dell'otite media in pediatria 2019 <https://www.fimp.pro/images/areetematiche/buonepratichecliniche/VersioneIntegrale.pdf>
15. ESPA APAGBI Good practice in postoperative and procedural pain management, 2nd edition *Paediatr Anaesth.* 2012 Jul; 22 Suppl 1: 1-79.
16. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council [published correction appears in *J Pain.* 2016 Apr; 17 (4): 508-10. Dosage error in article text]. *J Pain.* 2016; 17 (2): 131-57. doi:10.1016/j.jpain.2015.12.008
17. Chiappini E, Parretti A, Becherucci P, et al. Parental and medical knowledge and management of fever in Italian pre-school children. *BMC Pediatr.* 2012; 12: 97.
18. Chiappini E, D'Elisio S, Mazzantini R, et al. Adherence among Italian paediatricians to the Italian guidelines for the management of fever in children: a cross sectional survey. *BMC Pediatr.* 2013; 13: 210.
19. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother.* 2010; 44 (3): 489-506.
20. Chiappini E, Venturini E, Remaschi G, et al. Italian Pediatric Society Panel for the Management of Fever in Children. 2016 Update of the Italian Pediatric Society Guidelines for Management of Fever in Children. *J Pediatr.* 2017; 180: 177-83.e1.

21. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011 Mar; 127 (3): 580-7. doi: 10.1542/peds.2010-3852
22. Autret-Leca E, Gibb IA, Goulder MA. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23 (9): 2205–2211.
23. Careddu D, Chiarugi A. L'appropriatezza terapeutica del paracetamolo in pediatria: una revisione narrativa e update focus formulazioni orali. *Medicinae Doctor, review 2021:* 1-12. <https://www.md-digital.it/site/>
24. Beggs S. Paediatric analgesia. *Aust Prescr.* 2008; 31: 63-5.
25. Sharma CV, Mehta V. Paracetamol: mechanisms and updates. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 2014; 14 (4): 153–158. doi:10.1093/bjaceaccp/mkt049
26. Rajanayagam J, Bishop JR, Lewindon PJ. Paracetamol associated acute liver failure in Australian and New Zealand children: high rate of medication errors. *Arch Dis Child* 2015; 100: 77-80. doi:10.1136/archdischild-2013-304902
27. Altman RD. A rationale for combining acetaminophen and NSAIDs for mild-to-moderate pain. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22 (1): 110-117.
28. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology.* 2009; 17 (6): 275–342. doi:10.1007/s10787-009-0016-x
29. Moore N, Scheiman JM. Gastrointestinal safety and tolerability of oral non-aspirin over-the-counter analgesics. *Postgrad Med.* 2018; 130 (2): 188–199. doi:10.1080/00325481.2018.1429793
30. Tanner T, Aspley S, Munn A, et al. The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol. *BMC Clin Pharmacol.* 2010; 10: 10. doi:10.1186/1472-6904-10-10
31. Atkinson HC, Stanescu I, Beasley CPH, et al. A pharmacokinetic analysis of a novel fixed dose oral combination of paracetamol and ibuprofen, with emphasis on food effect. *J Bioequivalence Bioavailab.* 2015; 7 (3): 150–154. doi: 10.4172/jbb.1000230
32. Moore PA, Hersh EV. Combining ibuprofen and acetaminophen for acute pain management after third-molar extractions: translating clinical research to dental practice. *J Am Dent Assoc.* 2013; 144 (8): 898-908. doi:10.14219/jada.archive.2013.0207
33. Raffa RB, Pergolizzi JV Jr, Taylor Jr, Decker JF, Patrick JT. Acetaminophen (paracetamol) oral absorption and clinical influences. *Pain Practice*, 2014; 14 (7): 668-77. doi:10.1111/papr.12130
34. Mehlich DR. The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. *J Am Dent Assoc.* 2002; 133 (7): 861–71. doi:10.14219/jada.archive.2002.0300
35. Gazal G, Mackie IC. A comparison of paracetamol, ibuprofen or their combination for pain relief following extractions in children under general anaesthesia: a randomized controlled trial. *Int J Paediatr Dent.* 2007; 17: 169-77. doi:10.1111/j.1365-263X.2006.00806.x
36. Pickering AE, Bridge HS, Nolan J, et al. Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. *Br J Anaesth.* 2002; 88: 72-77. doi:10.1093/bja/88.1.72
37. Varrassi G, Pergolizzi JV, Dowling P, et al. Ibuprofen safety at the golden anniversary: are all NSAIDs the same? A narrative review. *Adv Ther.* 2020; 37 (1): 61–82. doi:10.1007/s12325-019-01144-9
38. Merry AF, Edwards K-E, Ahmad Z, et al. Randomized comparison between the combination of acetaminophen and ibuprofen and each constituent alone for analgesia following tonsillectomy in children. *Can J Anaesth.* 2013; 60:1180-89. doi:10.1007/s12630-013-0043-3
39. Hannam J, Anderson BJ. Explaining the acetaminophen-ibuprofen analgesic interaction using a response surface model. *Pediatr Anesth.* 2011; 21: 1234-40. doi: 10.1111/j.1460-9592.2011.03644.x
40. Aitken P, Salem II, Stanescu I, et al. A Single Dose, Four-Way, Open-Label Bioavailability Study of Oral Acetaminophen and Ibuprofen Combinations (Maxigesic®) under both Fasting and Fed Conditions. *J Bioequiv Availab* 2018; 10:5. doi:10.4172/0975-0851.1000383
41. Trippella G, Ciarcià M, de Martino M, Chiappini E. Prescribing Controversies: An Updated Review and Meta-Analysis on Combined/Alternating Use of Ibupro-

- fen and Paracetamol in Febrile Children. *Front Pediatr*. 2019 Jun 5; 7: 217. doi: 10.3389/fped.2019.00217. PMID: 31231621; PMCID: PMC6560148.
42. Martinelli M, Quaglietta L, Banderali G, et al. Prescribing patterns, indications and adverse events of ibuprofen in children: results from a national survey among Italian pediatricians. *Ital J Pediatr*. 2021 Apr 21; 47 (1): 98. doi: 10.1186/s13052-021-01047-y. PMID: 33883005; PMCID: PMC8059227.
 43. Milani GP, Benini F, Dell’Era L, et al; PIERRE GROUP STUDY. Acute pain management: acetaminophen and ibuprofen are often under-dosed. *Eur J Pediatr*. 2017 Jul;176(7):979-982. doi: 10.1007/s00431-017-2944-6. Epub 2017 Jun 10. PMID: 28600631.
 44. Daniels SE, Atkinson HC, Stanescu I, Frampton C. Analgesic Efficacy of an Acetaminophen/Ibuprofen Fixed-dose Combination in Moderate to Severe Postoperative Dental Pain: A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Trial. *Clin Ther*. 2018 Oct; 40 (10): 1765-1776.e5. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.08.019. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30245281.
 45. Aitken P, Stanescu I, Playne R, et al. An integrated safety analysis of combined acetaminophen and ibuprofen (Maxigesic®/Combogesic®) in adults. *J Pain Res*. 2019; 12: 621-34. Published 2019 Feb 8. doi:10.2147/JPR.S189605
 46. Gigliotti et al. Management of musculoskeletal pain in the setting of territorial orthopedics, *Minerva Ort Traum*, 2020; 71 (1): 23-31. doi: 10.23736/S0394-3410.19.03955-9
 47. Merry AF, Gibbs RD, Edwards J, et al. Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2010; 104 (1): 80-8. doi: 10.1093/bja/aep338
 48. Radman M, Babic A, Runjic E, et al. Revisiting established medicines: An overview of systematic reviews about ibuprofen and paracetamol for treating pain in children. *Eur J Pain*. 2019 Jul; 23 (6): 1071-82. doi: 10.1002/ejp.1380
 49. Lo Vetere et al. Terapia multimodale del dolore: quali opportunità nel setting ortopedico, suppl. n°2 a *Clinical Practice* n°1, 2020.
 50. Atkinson HC, Stanescu I, Frampton C, et al. Pharmacokinetics and Bioavailability of a Fixed-Dose Combination of Ibuprofen and Paracetamol after Intravenous and Oral Administration. *Clin Drug Investig*. 2015; 35 (10): 625-632. doi:10.1007/s40261-015-0320-8
 51. Bettiol A, Marconi E, Vannacci A, et al. Effectiveness of ibuprofen plus paracetamol combination on persistence of acute musculoskeletal disorders in primary care patients. *Int J Clin Pharm*. 2021 Aug; 43 (4): 1045-54. doi: 10.1007/s11096-020-01215-w
 52. Hertz, S. Analgesic Development for Pediatric Patients. *Pediatric Advisory Committee* April 12, 2016. www.fda.gov/files/advisory%20committees/published/Analgesic-Development-for-Pediatric-Patients.pdf
 53. Playne R, Anderson BJ, Frampton C, et al. Analgesic effectiveness, pharmacokinetics, and safety of a paracetamol/ibuprofen fixed-dose combination in children undergoing adenotonsillectomy: A randomized, single-blind, parallel group trial. *Paediatr Anaesth*. 2018; 28 (12): 1087-1095. doi: 10.1111/pan.13517
 54. Sutters KA, Holdridge-Zeuner D, Waite S, et al. A descriptive feasibility study to evaluate scheduled oral analgesic dosing at home for the management of postoperative pain in preschool children following tonsillectomy. *Pain Med*. 2012; 13 (3): 472-483. doi:10.1111/j.1526-4637.2011.01324.x
 55. Lopalco A, Denora N. Paediatric formulation: design and development. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (19): 7118. doi: 10.3390/ijms21197118
 56. Gerrard SE, Walsh J, Bowers N, et al. Innovations in Pediatric Drug Formulations and Administration Technologies for Low Resource Settings. *Pharmaceutics*. 2019 Oct 8; 11 (10): 518. doi: 10.3390/pharmaceutics11100518
 57. Moreira M, Sarraguça M. How can oral paediatric formulations be improved? A challenge for the XXI century. *Int J Pharm* 2020; 590: 119905. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119905
 58. EMA. Guideline on the investigation of bioequivalence” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**, 20 January 2010). www.ema.europa.eu/en/investigation-bioequivalence

