



# **IODOPROFILASSI**

---

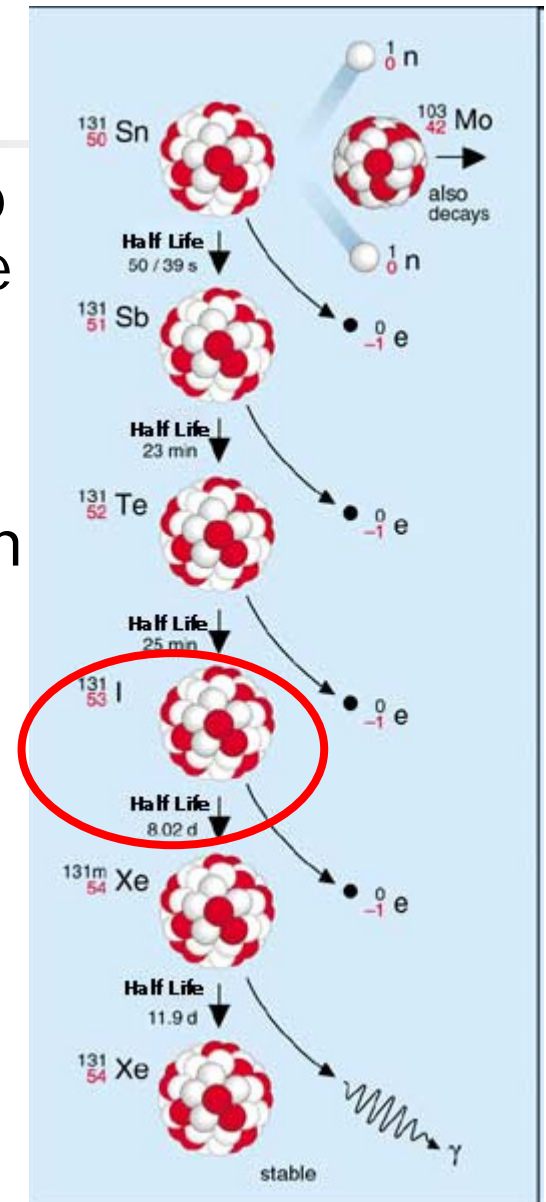
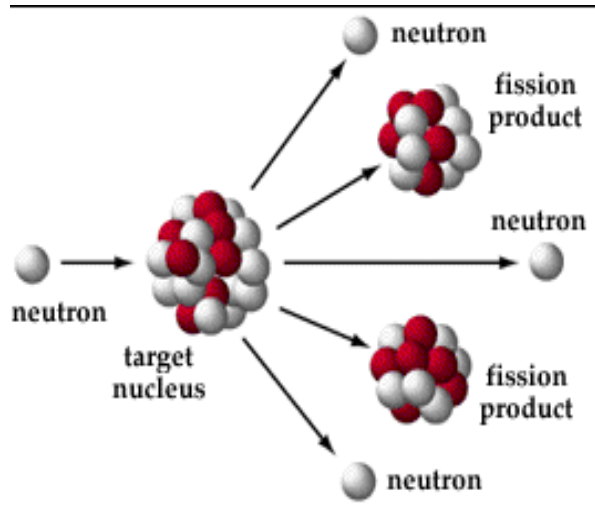
## **I Parte**

**Effetti delle radiazioni ionizzanti sulla tiroide,  
significato e finalità della iodoprofilassi,  
livelli di intervento  
e criteri operativi**

**Giuseppe De Luca**

# Generalità

- **Radioisotopi dello iodio** (I 131, I 132, I 133 ecc.) e del **tellurio** (Te 132) in forma gassosa **possono essere rilasciati nell'ambiente esterno** in conseguenza di un evento incidentale severo che comporti la perdita di integrità degli elementi di combustibile e perdita del contenimento di un reattore nucleare



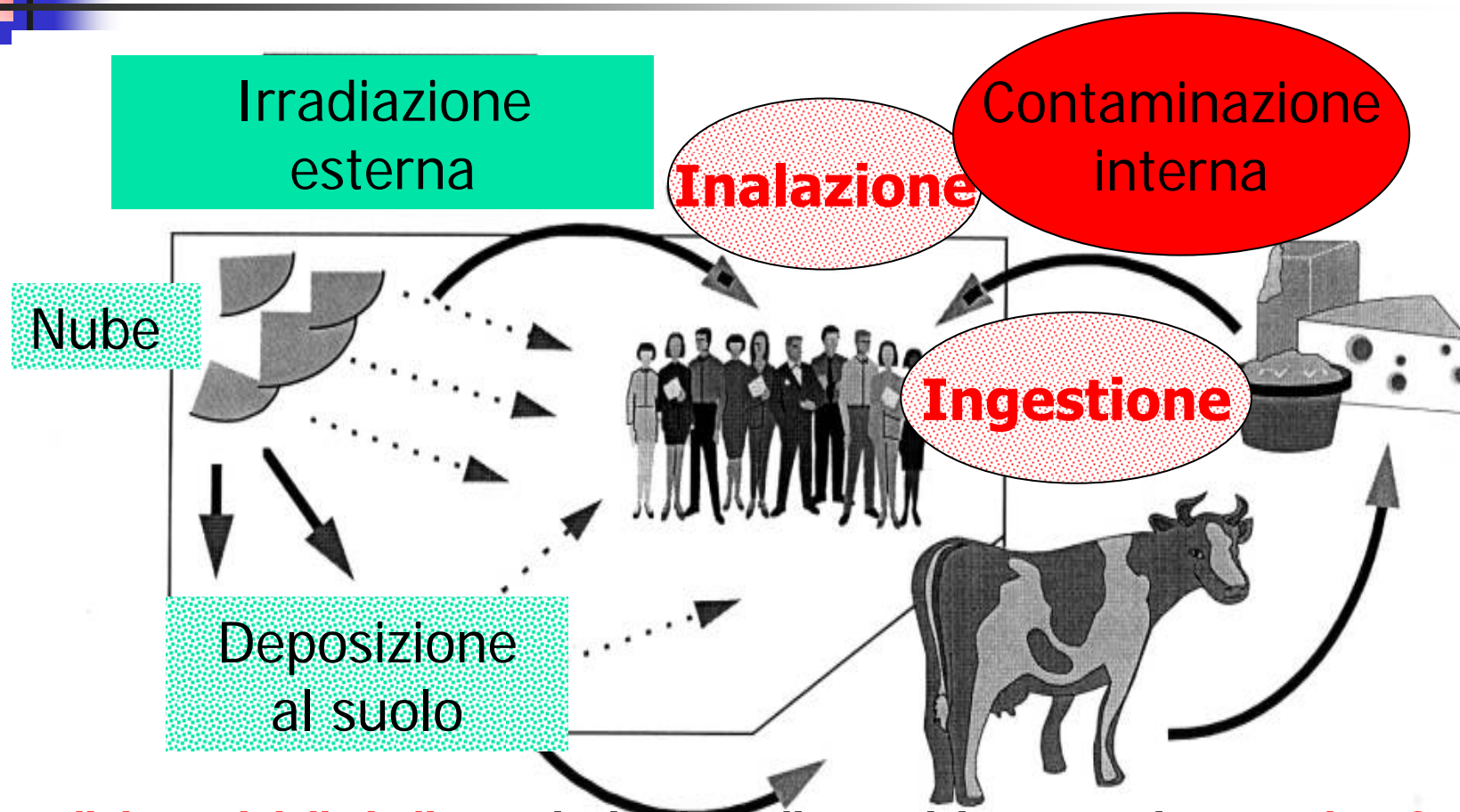


Credit: ARAC

## Generalità

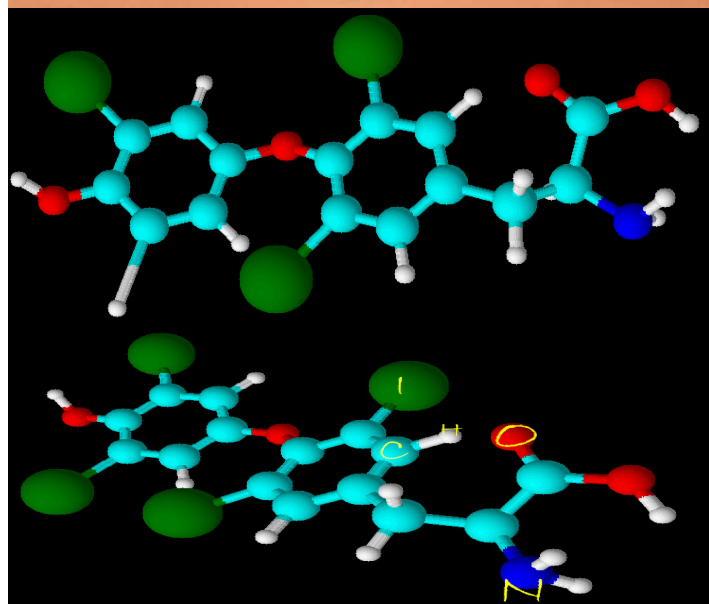
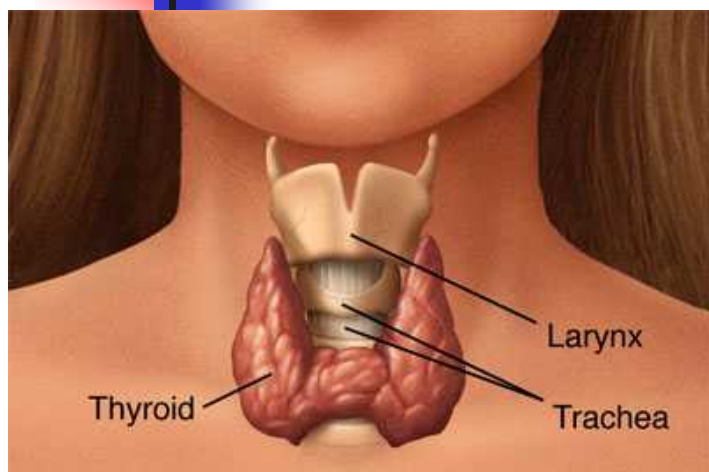
- L'esempio più recente e documentato di un **massiccio rilascio in atmosfera di radioisotopi dello iodio** è stato in occasione dell'incidente alla centrale nucleare di **Chernobyl** nell'aprile del 1986
- La **nube radioattiva** contenente - tra i prodotti di fissione - radioisotopi dello iodio, raggiunse **aree geografiche situate anche a grande distanza** dalla sede del rilascio

# Modalità di esposizione in caso di incidente nucleare



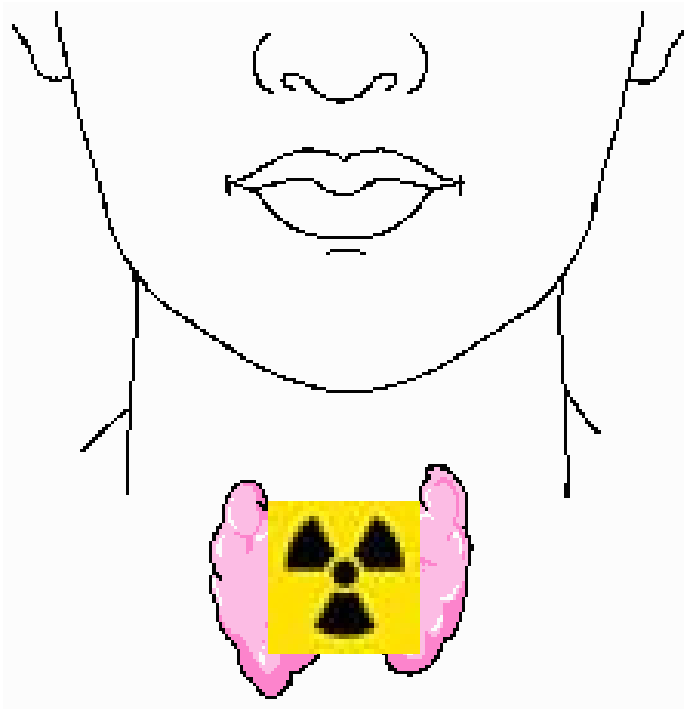
Per i **radioisotopi dello iodio** le **principali vie di esposizione** sono, in una **prima fase**, l'**inalazione di aria contaminata** e, nelle **fasi successive**, l'**ingestione di alimenti o bevande contaminate**

# Assorbimento ed incorporazione dello iodio



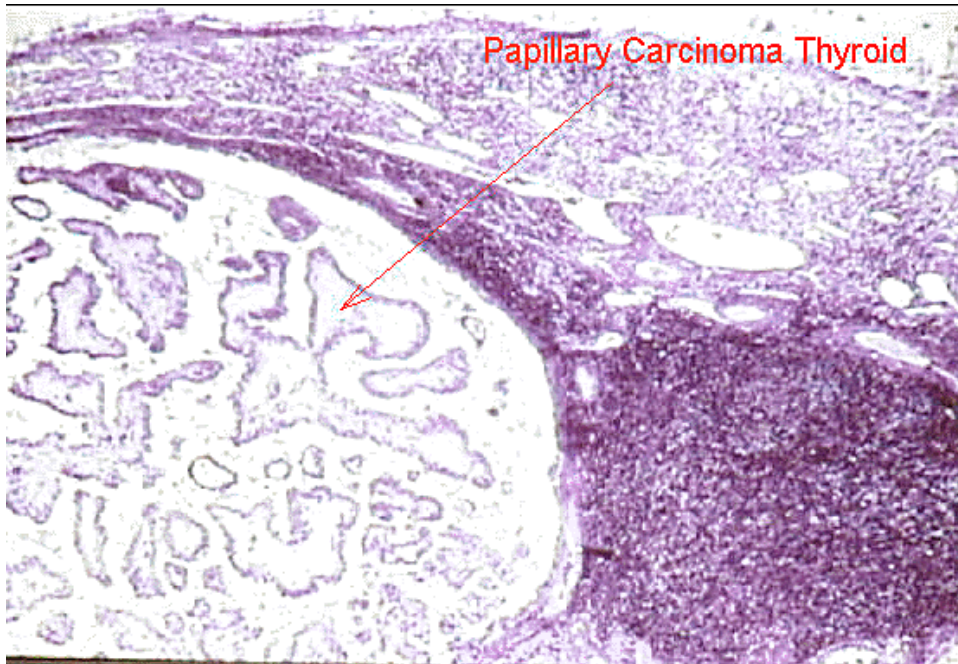
- Dopo l'inalazione o l'ingestione, lo iodio radioattivo viene **rapidamente assorbito** attraverso i polmoni o il tubo digerente **ed incorporato** nell'organismo
- L'organo di accumulo e di deposito preferenziale è la **ghiandola tiroide** in cui lo iodio trasportato con il sangue in forma ionica (ioduro) viene attivamente assorbito e concentrato (concentrazione tiroidea pari a 20-50 volte quella sierica)
- **T3** Il meccanismo attivo di captazione e concentrazione intraghiandolare dello iodio circolante è funzionale alla **produzione** da parte della ghiandola tiroide degli **ormoni tiroidei** le cui molecole contengono - a seconda della forma chimica sintetizzata (*triiodotironina T3* o *tetraiodotironina T4*) - rispettivamente tre o quattro atomi di iodio
- **T4**

# Effetti dannosi delle radiazioni ionizzanti sulla tiroide



- A seguito dell'assorbimento ed accumulo nella ghiandola di isotopi radioattivi dello iodio rilasciati nell'ambiente in conseguenza di un incidente nucleare, la **tiroide può essere esposta ad un'elevata dose di radiazioni ionizzanti** con possibili **effetti dannosi** sia **di natura deterministica (reazioni tessutali)**, che **di natura stocastica**.
- **Effetti dannosi di natura deterministica (reazioni tessutali avverse)** causati dall'esposizione della tiroide alle radiazioni ionizzanti possono conseguire all'assorbimento di **elevate dosi di radiazioni** (dell'ordine di **alcuni Gy**) da parte della ghiandola: in questi casi è possibile lo sviluppo di gravi lesioni a carico del tessuto ghiandolare che possono condurre ad un danno clinico-funzionale manifesto (**ipotiroidismo radioindotto**).

# Effetti dannosi delle radiazioni ionizzanti sulla tiroide



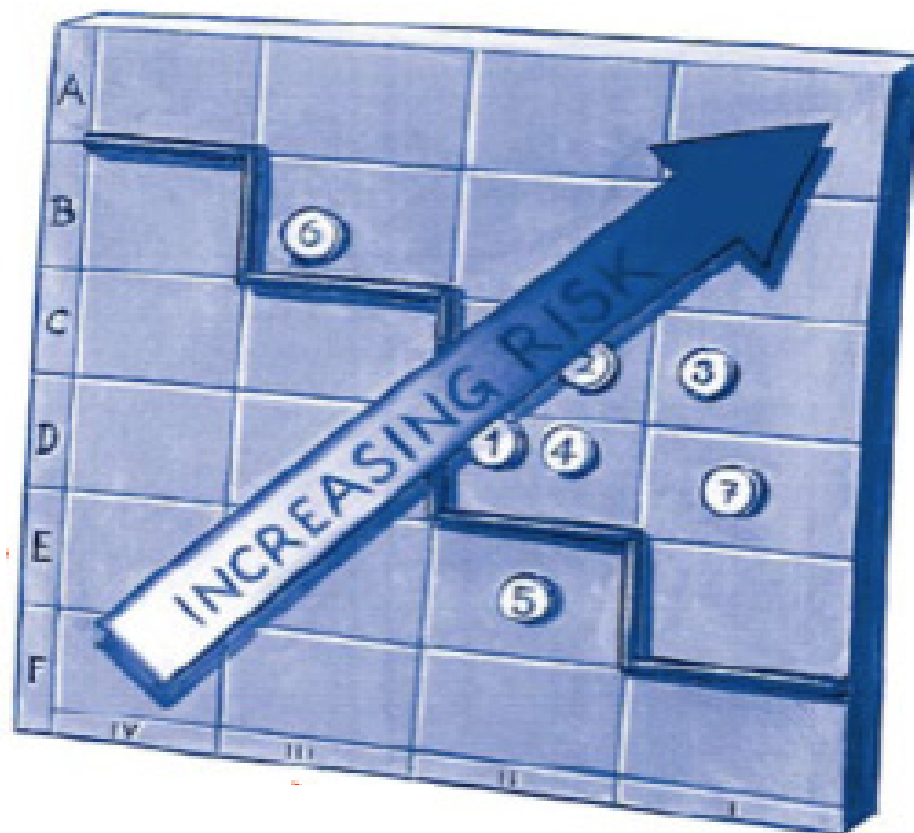
- **Dosi minori di radiazioni**, pur non essendo in grado di indurre “reazioni tessutali”, possono comunque determinare un aumento dell’incidenza di **effetti di natura stocastica** (carcinomi tiroidei) tra gli esposti
- L’**incidenza** degli effetti stocastici è **proporzionale alla dose** di radiazioni assorbita

# Effetti dannosi delle radiazioni ionizzanti sulla tiroide



- Il **rischio** di carcinoma tiroideo radioindotto è inoltre **fortemente correlato all'età** al momento dell'esposizione: il feto, i neonati e i bambini presentano un rischio più elevato





**Stime del rischio  
di carcinoma tiroideo  
radioindotto**

# Stima del rischio di carcinoma alla tiroide per **esposizione esterna** a radiazioni di basso LET

- Il rapporto **NCRP 80** del 1985 riporta una stima dell'**EAR** (*Excess Absolute Risk*) pari a  **$2.5 \cdot 10^{-4}$  /Gy/anno** per individui < 18 anni esposti ad irradiazione esterna.
- Nel 1991 l'**ICRP** fa propri i dati del rapporto NCRP 80, ripresi da UNSCEAR 1988 e da BEIR V e, nella **Pubblicazione n. 60** (1990 Recommendations of the ICRP), stima l'**incidenza** di carcinomi tiroidei **sull'intera vita** pari a  **$7.5 \cdot 10^{-3}$  /Gy** e la letalità degli stessi, sempre sull'intera vita, pari a  $7.5 \cdot 10^{-4}$  /Gy. Nella stessa pubblicazione si afferma che, sulla base di quanto fino allora noto, **l'irradiazione interna da I 131 è tra un terzo ed un quarto meno efficace dell'irradiazione esterna in termini di radioinducibilità di neoplasie tiroidee.**

# Stima del rischio di carcinoma alla tiroide per **esposizione esterna** a radiazioni di basso LET

- Studio di **Thompson** et al. pubblicato nel 1994 sui sopravvissuti alle esplosioni atomiche giapponesi (aggiornamento al 1987 dei dati di incidenza di neoplasie conseguenti ad esposizione esterna). Stima del rischio di aumentata incidenza di carcinoma tiroideo in bambini esposti <10 anni pari a  **$4.4 \cdot 10^{-4}$  /Gy/anno**.

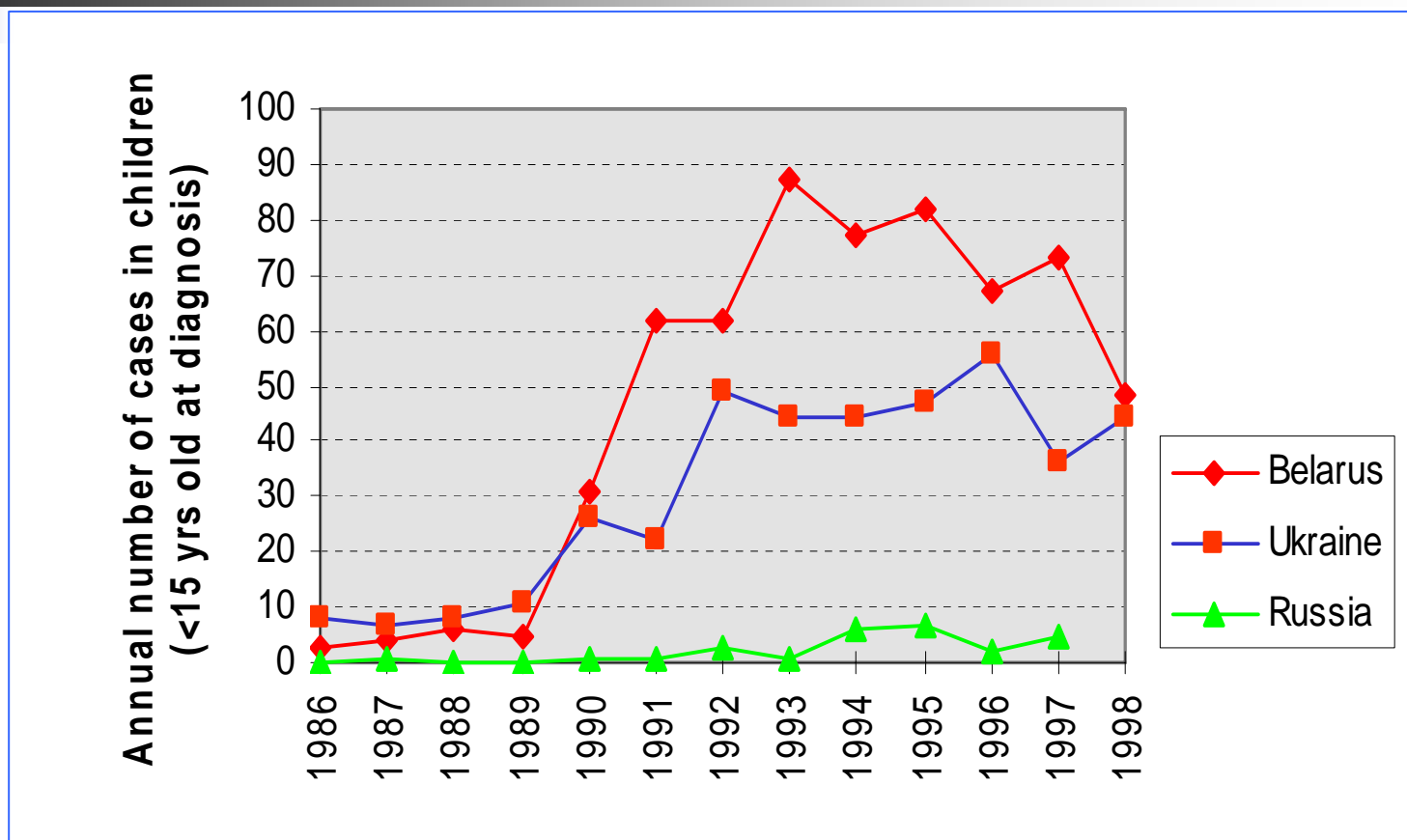
Il **rischio decresce con il crescere dell'età all'esposizione** risultando inferiore di un fattore 2 per il gruppo di popolazione con età tra 10 e 19 anni all'esposizione e addirittura di un fattore 20 circa per gli adulti (>20 anni di età all'esposizione).

Il rischio stocastico per gli individui con età all'esposizione > 40 anni risulta del tutto trascurabile.

- Studio (pooled analysis) di **Ron** et al. pubblicato nel 1995 su Radiation Research calcola un **EAR** pari a  **$4.4 \cdot 10^{-4}$  /Gy/anno** per persone esposte di età < 15 anni.

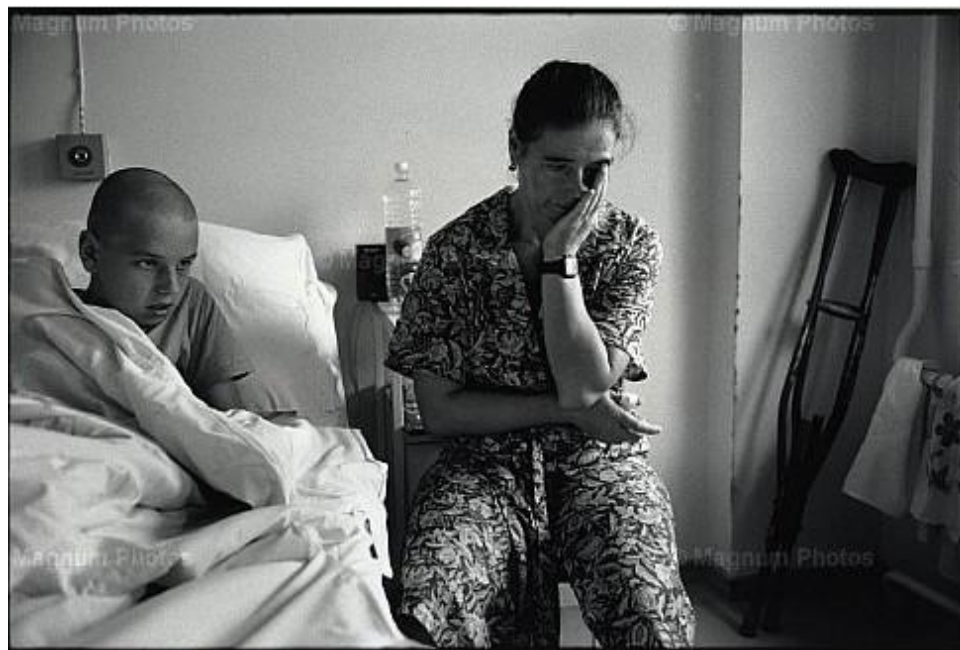
Stretta dipendenza del Rischio Relativo (RR) dall'età all'esposizione

## Aumento dell'incidenza di casi di carcinomi tiroidei in bambini esposti al fall-out radioattivo nelle regioni limitrofe alla centrale di Chernobyl



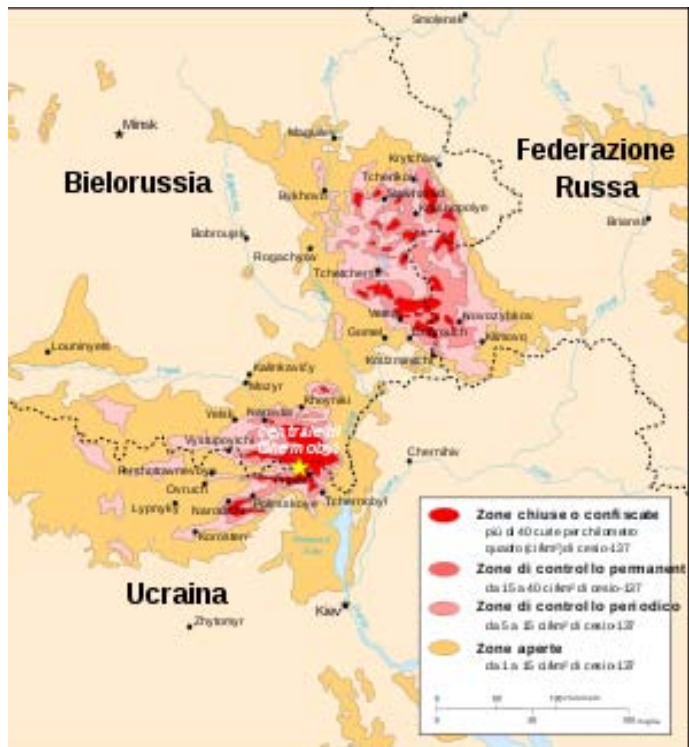
[UNSCEAR: Exposures and Effects of the Chernobyl Accident, Annex J, New York, 2000]

## Aumento dell'incidenza di casi di carcinomi tiroidei in bambini esposti al fall-out radioattivo nelle regioni limitrofe alla centrale di Chernobyl

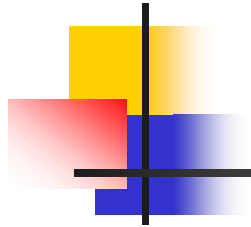


- A seguito dell'incidente di Chernobyl è stato osservato un **significativo incremento dei casi di carcinoma tiroideo tra i bambini esposti** nelle regioni maggiormente interessate al rilascio di iodio radioattivo della Bielorussia, della Russia sud-occidentale (provincia di Bryansk) e dell'Ucraina settentrionale.
- In queste regioni nei primi quattro anni dopo l'incidente **l'incremento dei casi osservati rispetto agli attesi è stato da 30 a 60 volte**. Negli anni successivi si sono osservati aumenti anche fino a 100 volte se comparati con i tassi di incidenza pre Chernobyl (Robbins 2000)

# Stime di rischio di carcinomi tiroidei conseguenti a **contaminazione interna** da iodio radioattivo



- Da un'analisi della curva dose-risposta a partire da dati combinati tratti da popolazioni infantili esposte in Bielorussia, Ucraina e Russia, (**Jacob** et al., Nature, 1998) si ottengono stime di valori di EAR pari a  **$2,3 \cdot 10^{-4}$  /Gy/anno** per individui con età all'esposizione compresa tra 0 e 15 anni; il C.I. al 95% si situa tra 1.4 e 3.8, praticamente sovrapponibili alle stime ricavate dalla pooled analysis di Ron.
- Si può inoltre stimare un rischio cumulato sull'intera durata della vita dell'ordine di  $1 \cdot 10^{-2}$  /Gy
- Alla luce di queste acquisizioni ed ai fini della pianificazione della risposta in emergenza, si può quindi assumere un'**equivalenza tra gli effetti cancerogeni dell'esposizione esterna e quelli della contaminazione radioattiva della tiroide da parte di I 131**



---

Significato e finalità  
della **iodoprofilassi**

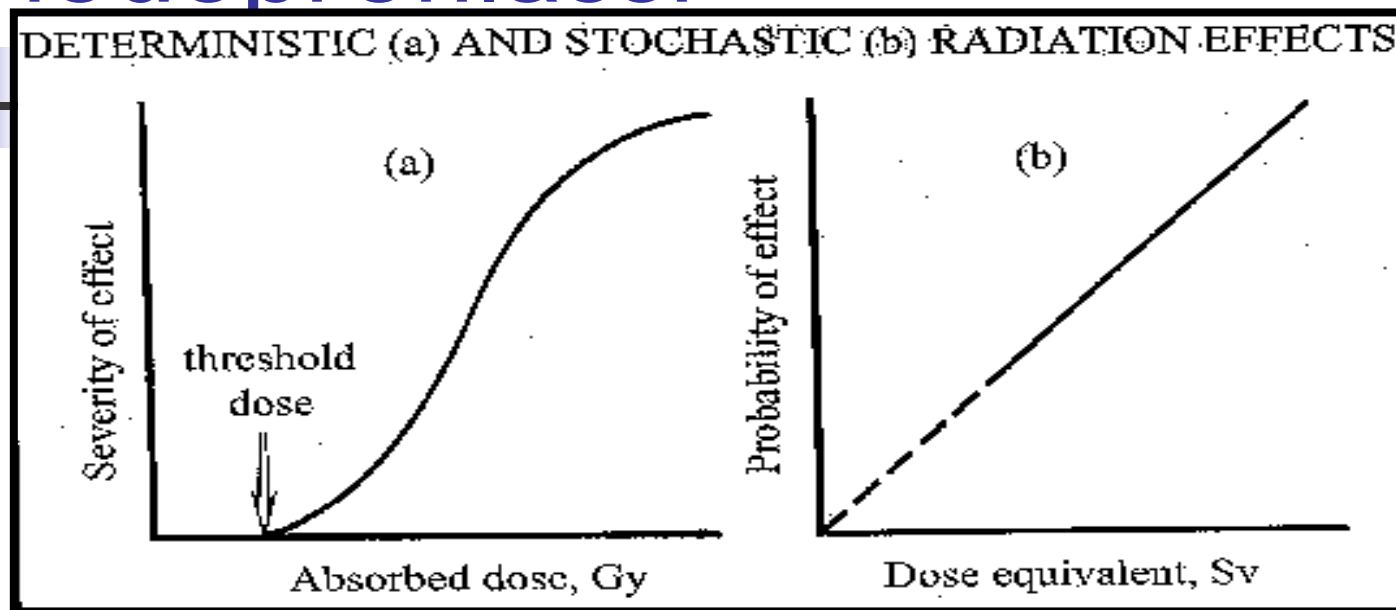
# Significato e finalità della iodoprofilassi



- La **concentrazione e l'accumulo di radioisotopi dello iodio in tiroide** possono essere **ridotti o addirittura bloccati** se alle persone esposte sono somministrate tempestivamente (prima o appena dopo l'inizio dell'esposizione) dosi farmacologiche di **iodio stabile (iodoprofilassi)**
- Lo iodio stabile agisce rapidamente attraverso vari meccanismi, i principali sono:
  - **Diluizione isotopica** (meccanismo prevalente)
  - Parziale **saturazione del meccanismo di trasporto attivo di membrana dello iodio** (*Na - I Symporter*).
  - Transitoria **inibizione della sintesi ormonale** (effetto Wolff-Chaikoff)



# Significato e finalità della iodoprofilassi



- Il principale obiettivo della iodoprofilassi intesa come **azione protettiva**, è la **prevenzione della contaminazione interna conseguente all'inalazione** di iodio radioattivo dalla nube **ed in misura molto minore all'ingestione** di alimenti o bevande contaminate
- Grazie alla riduzione della dose di radiazioni alla ghiandola tiroide, la iodoprofilassi si propone come **risultato** la **prevenzione degli effetti deterministici** e soprattutto la **minimizzazione dell'incidenza degli effetti stocastici** nella popolazione esposta.

# Significato e finalità della iodoprofilassi



- Come tutte le contromisure radioprotezionistiche anche l'adozione della iodoprofilassi su una determinata popolazione deve essere adeguatamente **giustificata** tenendo conto oltre che dei **benefici** anche dei **potenziali rischi** legati alla sua applicazione.

# Effetti avversi della somministrazione di iodio stabile



- Dato che le esperienze di iodoprofilassi di massa in occasione di incidenti nucleari o radiologici sono estremamente rare, ci sono ben **pochi dati scientifici documentati circa i possibili effetti avversi** della pratica. Vi sono, viceversa numerose evidenze sull'assoluta mancanza di effetti collaterali avversi in seguito ai programmi di supplementazione con iodio degli alimenti nelle aree geografiche iodocarenti
- Informazioni sugli effetti avversi della somministrazione di iodio derivano anche da **osservazioni sull'impiego clinico di farmaci contenenti iodio** (es.: amiodarone)
- I possibili effetti avversi conseguenti alla somministrazione di iodio stabile si possono distinguere in
  - **Ipertiroidismo iodoindotto**
  - **Ipotiroidismo iodoindotto**
  - **Effetti avversi extratiroidici**



# Effetti avversi della somministrazione di iodio stabile

---

## ■ **Effetti avversi tiroidei**

- Gli individui affetti da patologie tiroidee quali tiroiditi autoimmuni o gozzi multinodulari sono a maggior rischio di disfunzione tiroidea iodo-indotta (**ipotiroidismo iodo-indotto**). Tali condizioni patologiche sono più frequenti nell'età matura e nel sesso femminile.
- E' per contro possibile l'induzione di **ipertiroidismo** (o Iodo-Basedow) in conseguenza dell'ingestione di un eccesso di iodio stabile, specialmente in aree geografiche povere di iodio e/o in soggetti con m. di Graves o patologie nodulari tiroidee

## ■ **Effetti avversi extratiroidei**

- Effetti gastroenterici (Nausea, Vomito, Diarrea, Gastralgie)
- Reazioni allergiche (Angioedema cutaneo, Artralgie, Eosinofilia, Linfadenopatia, Orticaria)
- Effetti cutanei (Rashes)

## ■ **Condizioni patologiche rare che possono essere aggravate dall'ingestione di un eccesso di iodio stabile**

- Dermatite erpetiforme di Duhring
- Ioderma tuberoso
- Vasculite ipocomplementemica
- Miotonia congenita

# Esperienza operativa

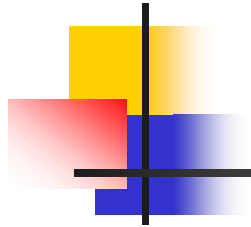


- In **Polonia**, in occasione dell'incidente di Chernobyl, furono **somministrate** in totale **oltre 17 milioni di dosi di KI** delle quali 10 milioni circa a bambini
- Furono osservati **pochissimi effetti avversi**: in particolare non sono stati riportati effetti avversi extratiroidici gravi, se si escludono pochi casi di disturbi gastroenterici e lievi rashes cutanei.
- Tra i **neonati** che ricevettero una somministrazione di iodio stabile (30 mg) nei primi due giorni di vita, lo 0,37% mostrò un transitorio incremento del TSH insieme con una riduzione del livello sierico di FT4. Questa transitoria inibizione della funzione tiroidea non ha comunque avuto alcun effetto negativo.

# Esperienza operativa



- Tra i sette milioni di **adulti** che assunsero (anche se non era stato raccomandato) dosi di iodio stabile sono state riportate soltanto **due reazioni allergiche di una certa importanza**, entrambe peraltro in soggetti con allergia nota allo iodio.
- Complessivamente quindi **l'incidenza di reazioni avverse gravi** conseguenti all'assunzione di una singola dose di iodio stabile è stata **inferiore ad  $1 \cdot 10^{-7}$  nei bambini** e ad  **$1 \cdot 10^{-6}$  negli adulti**.



# Livelli di riferimento per la **iodoprofilassi**



# Livelli di riferimento per la iodoprofilassi

---

- Il processo di giustificazione di una contromisura si traduce operativamente nella definizione di ***Livelli di riferimento*** per la sua applicazione
- Da parte di numerose **organizzazioni internazionali** sono state fornite **indicazioni operative** le quali costituiscono autorevoli **linee guida** per l'adozione della contromisura.
- In pratica, se ci si attende che la potenziale esposizione per inalazione o per ingestione possa avvicinarsi ai livelli di riferimento e non possa essere prevenuta con altre contromisure quali il riparo al chiuso o il controllo del consumo di alcune derrate alimentari (es.: latte) può essere presa in considerazione la profilassi con iodio stabile nei confronti di gruppi sensibili della popolazione.



<p><b>Unione Europea</b> (<i>Recommended European Generic Intervention Levels - 1997</i>)</p>	<p>Da <b>alcune decine a poche centinaia di mSv</b> di dose equivalente evitabile alla tiroide (intervallo di valori adottato nella normativa italiana – Tab. A, All. XII, D. Lgs. N. 230/1995 e s.m.i.)</p>	
<p><b>Agenzia Internazionale per l’Energia Atomica (IAEA 1994)</b> (<i>Livello di intervento generico ottimizzato</i>)</p>	<p><b>100 mGy</b> di dose assorbita impegnata evitabile alla tiroide</p>	
<p><b>Organizzazione Mondiale della Sanità</b> (<i>Guidelines for iodine prophylaxis following nuclear accidents – Update 1999</i>)</p>	<p>Neonati, infanti, bambini, adolescenti fino a 18 anni. Donne in gravidanza ed in allattamento</p>	<p><b>10 mGy</b> di dose evitabile alla tiroide</p>
	<p>Adulti &lt; 40 anni</p>	<p><b>100 mGy</b> di dose evitabile alla tiroide</p>
	<p>Adulti &gt; 40 anni</p>	<p><b>5 Gy</b> dose proiettata alla tiroide</p>
<p><b>International Commission on Radiological Protection</b> <i>Publication 63 – 1993</i></p>	<p>La <b>iodoprofilassi</b> si deve considerare <b>sempre giustificata</b> nel caso in cui grazie ad essa possa essere evitata <b>una dose equivalente di 500 mSv</b> alla tiroide, tuttavia - in considerazione di specifiche condizioni - <b>il livello di intervento generico ottimizzato si può ridurre di non oltre un fattore 10 ovvero fino a 50 mSv di dose equivalente evitabile alla tiroide</b></p>	
<p><b>FDA (Food and Drug Administration) – US</b> (<i>Guidance – Potassium iodide as a thyroid blocking agent in radiation emergencies – December 2001</i>)</p>	<p>Neonati, infanti, bambini, adolescenti fino a 18 anni. Donne in gravidanza ed in allattamento</p>	<p><b>50 mGy</b> di dose evitabile alla tiroide</p>
	<p>Adulti &lt; 40 anni</p>	<p><b>100 mGy</b> di dose evitabile alla tiroide</p>
	<p>Adulti &gt; 40 anni</p>	<p><b>5 Gy</b> dose proiettata alla tiroide</p>
<p><b>National Radiological Protection Board – UK</b> (<i>Stable iodine prophylaxis – 2001</i>)</p>	<p>Coppia di <b>livelli di riferimento in emergenza (inferiore e superiore)</b> equivalenti a <b>30 e 300 mGy</b> di dose evitabile alla tiroide dei bambini</p>	

**Table XII. Emergency reference levels in Europe**

	<b>Emergency reference level for iodine intake</b>	<b>Type of dose considered (equivalent to the thyroid)</b>
Belgium	Children, pregnant and breastfeeding women : <b>10 mSv</b> / Adults : <b>50 mSv</b>	Projected dose
Croatia	<b>10 mSv</b> in the future (maybe a different choice will be made)	not known
Czech Republic	<b>100 mSv</b>	Averted committed equivalent dose
Denmark	<b>50 mGy</b>	Averted dose
Finland	<b>10 mSv</b> thyroid dose for children, <b>100 mGy</b> for adults	Projected dose
France	<b>50 mSv</b> based on common works performed with Belgium, Germany, Luxembourg and Switzerland to harmonize practices concerning iodine prophylaxis	Projected dose on the duration of the release or 24/48 hours

Germany	<b>50 mSv</b> for children/adolescents under 18 years and pregnant women; <b>250 mSv</b> for adults (based on WHO last recommendations)	Projected dose
Hungary	<b>100 mGy</b>	Averted dose
Italy	<b>10 mSv</b> for neonates, children, adolescents up to 18 years and pregnant and breastfeeding women, <b>100 mSv</b> for the adults	Averted dose
Lithuania	<b>10 mGy</b> for neonates, children, adolescents up to 18 years and pregnant and lactating women, <b>100 mGy</b> for adults under 40 years ; <b>5 Gy</b> for adults above 40 years.	Projected dose
Luxembourg	Flexible approach: harmonized countermeasures with border countries - The value of <b>50 mSv</b> should be adopted in the very near future (based on common work performed with neighboring countries).	Projected dose
Netherlands	Under review	Averted dose

Norway	<b>10 mSv</b> at the thyroid for children and adolescents	Projected dose
Poland	<b>100 mGy</b>	Projected dose
Romania	Between <b>30 and 300 mSv</b> on 24h	Projected dose
Slovakia	Fixed by national legislation concerning radiation protection	Averted dose
Slovenia	<b>100 mGy</b> (based on IAEA BSS N°115, schedule V, paragraph 9)	Averted dose
Spain	<b>100 mGy</b>	Projected dose on 2 days
Sweden	No numeric intervention level value : there is no time to first measure the content of iodine in the air and then decide on iodine tablets. It will be too late. Since the side effects of stable iodine are very low it has been decided to recommend intake of predistributed tablets if there is even a small risk of thyroid dose in the order of <b>1-10 mGy</b> or above for children, which is a general emergency situation within 15 km.	Projected dose

Switzerland	<b>30-300 mSv</b>	Projected dose on two days or the duration of the cloud passage / ingestion pathway not considered
Turkey	<b>100 mSv</b>	Averted dose
United Kingdom	<b>30 - 300 mGy to the thyroid</b>	Averted dose



# Fonte dei dati

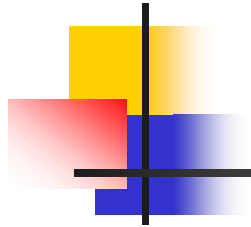
---

## **EUROPEAN COMMISSION - RADIATION PROTECTION N. 165**

*"Medical Effectiveness of Iodine Prophylaxis in a Nuclear Reactor  
Emergency Situation and Overview of European Practices"*

**Final Report** of Contract TREN/08/NUCL/SI2.520028

**Common Report** on *"Trans-border harmonization of iodine  
prophylaxis and other linked protective actions in the first hours of  
an accident in Belgium, France, Germany, Luxembourg and  
Switzerland"* – **2007**



---

Forma chimica, presentazione  
farmaceutica e posologia

# Forma chimica, presentazione farmaceutica e posologia



- Lo iodio stabile va preferenzialmente somministrato in forma di **ioduro di potassio (KI)**, in alternativa può essere somministrato lo iodato di potassio (KIO<sub>3</sub>) che però determina maggiore irritazione gastrointestinale.
- La **presentazione farmaceutica** preferibile dello ioduro di potassio è **in compresse** piuttosto che in soluzione liquida sia per il più facile immagazzinamento e la più comoda distribuzione sia perché le compresse provocano minori disturbi gastroenterici.
- **Le compresse di KI**, se ben confezionate (protette da aria, umidità, calore e luce), **possono essere conservate a lungo (diversi anni)**; se confezionate ermeticamente in blister e tenute al fresco e all'asciutto la loro validità è di almeno 5 anni.



# Forma chimica, presentazione farmaceutica e posologia



- Per garantire una razionale somministrazione dello ioduro di potassio nelle varie fasce di età è opportuno predisporre **compresse da 65 mg di KI** (corrispondenti a 50 mg di iodio stabile).
- Le compresse devono essere realizzate in modo da poter essere **facilmente divise a metà ed in frazioni di un quarto**.



# Posologia consigliata

Fasce di età	Dose di KI (o iodio stabile) in mg	Frazione o numero di compresse da 65 mg KI
Neonati 0-1 mese	16 (12,5)	$\frac{1}{4}$
Infanti 1 mese – 3 anni	32 (25)	$\frac{1}{2}$
Bambini 3-12 anni	65 (50)	1
> 12 anni Adolescenti, Adulti Donne in gravidanza ed in allattamento	130 (100)	2

# Posologia consigliata

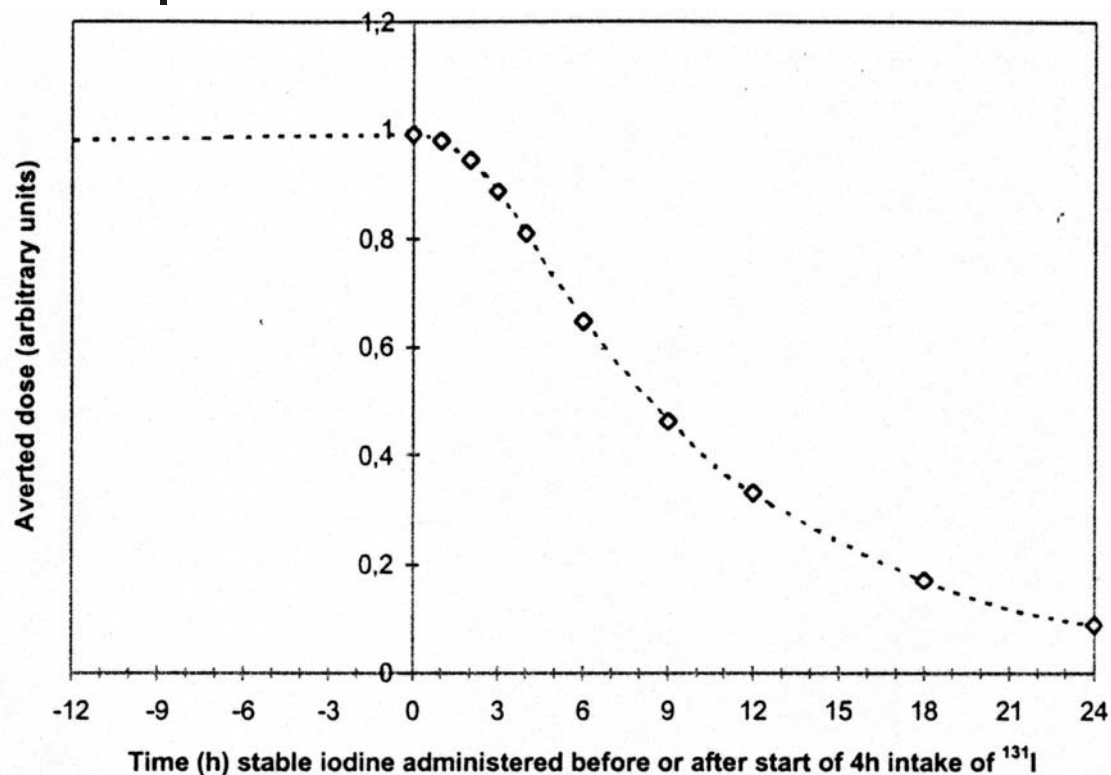


- In caso di **rilascio di breve durata** può essere sufficiente un'**unica somministrazione** di iodio stabile alle dosi consigliate, dato che la durata del blocco funzionale tiroideo dopo una singola somministrazione è di circa 24-48 ore
- Soltanto nell'eventualità di un **rilascio prolungato** nel tempo potrebbe essere presa in considerazione l'ipotesi di **somministrazioni ripetute** (precauzioni per particolari categorie: somministrazione prolungata al massimo per due giorni a donne in gravidanza e allattamento; non è consigliata la ripetizione della somministrazione per i neonati).

# Tempi di somministrazione

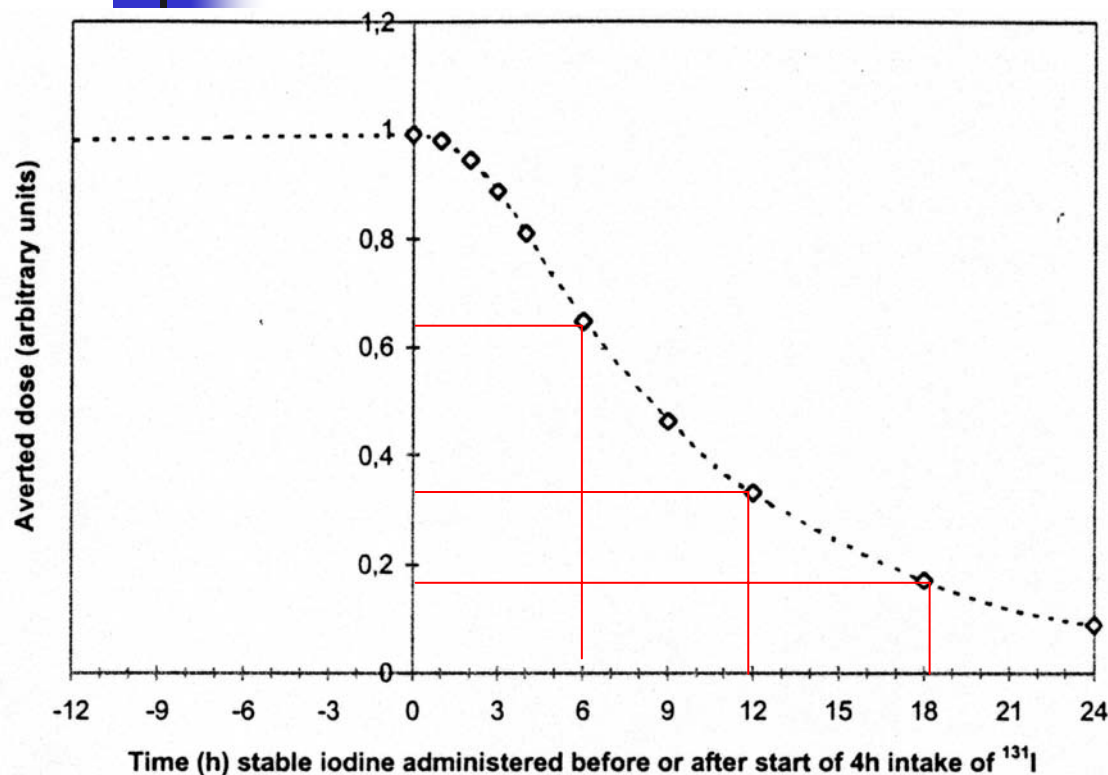


# Tempi di somministrazione



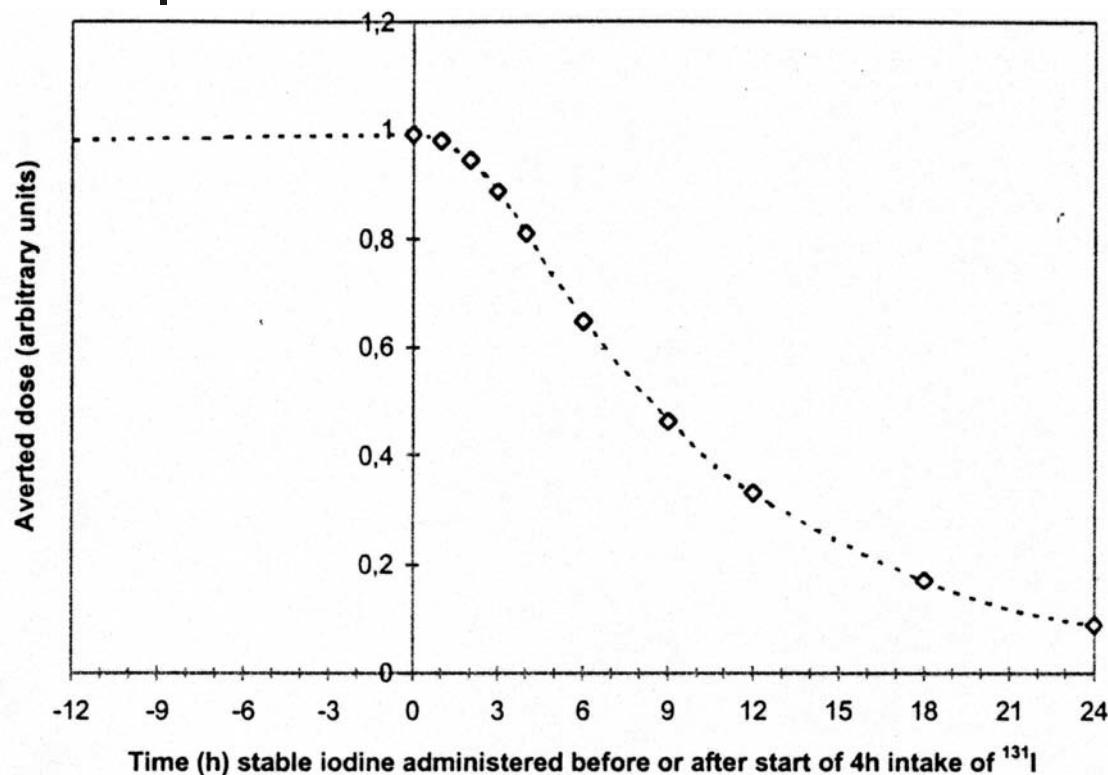
- E' di fondamentale importanza che la **somministrazione** dello iodio stabile sia **tempestiva rispetto all'inizio dell'esposizione agli isotopi radioattivi dello iodio** presenti nell'atmosfera

# Tempi di somministrazione



- **L'efficienza massima** del blocco (100% di dose equivalente evitata in tiroide) si ottiene somministrando iodio stabile **prima dell'esposizione** (da alcune ore fino ad 1 giorno prima).
- Risultati soddisfacenti si possono ottenere anche con somministrazioni successive all'esposizione, sempre che le stesse siano sufficientemente rapide: in particolare, **già dopo 6 ore dall'inizio dell'esposizione l'efficienza della contromisura** come dose equivalente evitata alla tiroide **si riduce** al 50 - 60%, al 30% dopo 12 ore e a meno del 20% dopo 18 ore.

# Tempi di somministrazione



- La **durata del blocco funzionale** tiroideo dopo una singola somministrazione di iodio stabile (100 mg di I) è di almeno **24 – 48 ore**



# Considerazioni conclusive (1)

---

- La iodoprofilassi è **un'efficace misura di intervento** per la protezione della tiroide al fine di prevenire gli effetti deterministici e di minimizzare gli effetti stocastici nella popolazione esposta al rilascio di radioisotopi dello iodio, purché venga **effettuata tempestivamente** (da alcune ore prima dell'esposizione a 6-8 ore dopo l'inizio dell'esposizione stessa)
- La **durata del blocco funzionale** tiroideo dopo una singola somministrazione di iodio stabile è di almeno **24 – 48 ore**
- Il **rischio di effetti avversi** alla somministrazione di una singola dose di iodio stabile è **minimo** per tutte le classi di età





## Considerazioni conclusive (2)

---

- Il **rischio di induzione di carcinoma tiroideo** da radioiodio è fortemente **dipendente dall'età al momento dell'esposizione**, la classe di età 0-18 anni è quella a maggior rischio di effetti dannosi
- Esiste inoltre una **maggiore radiosensibilità** della tiroide **in alcune condizioni fisiologiche** (gravidanza e allattamento)



## Considerazioni conclusive (3)

---

- La **dose consigliata** per una singola somministrazione in un individuo adulto è di **100 mg di iodio stabile** (130 mg KI)
- A neonati, infanti e bambini vanno somministrate dosi opportunamente ridotte