

Le priorità associate all'uso dei farmaci "off-label"

Il punto di vista del pediatra ospedaliero

F. MARCHETTI¹, J. BUA¹, S. DEMARINI¹, R. DEVESCOVI¹, C. GERMANI¹, P. MERGONI¹, G. MESSI¹, M. PENNESI¹, M. RABUSIN¹, A. SARTI¹, A. VENTURA¹; A. ARRIGHINI², G. CHIRICO², M. DUSE², N. MIGLIETTI², M.S. MOLINARO², L.D. NOTARANGELO², F. PORTA², V. PORTERI², E. SONCINI², R.F. SCHUMACHER²; S. DI MAIO³, L. DI MARTINO³, L. GIORDANO³, F. DE LEVA³, C. PECORARO³; M. BALDI⁴, E. BANAUDI⁴, S. EINAUDI⁴, G. MIGLIORE⁴, P. PECCO⁴, P. SARACCO⁴, A. TOCCHET⁴; M. BONATI⁵

¹Istituto per l'Infanzia "Burlo Garofolo", Trieste (coordinamento); ²Ospedale dei Bambini, Brescia; ³AO Santobono - Pausilipon, Napoli; ⁴AO OIRM S. Anna, Torino; ⁵Laboratorio per la Salute Materno-Infantile, Istituto Mario Negri, Milano

L'uso dei farmaci che non hanno una licenza di uso in età pediatrica ("off-label") rappresenta un problema per il pediatra, in quanto indicatore di una mancanza di studi sulla loro efficacia e sicurezza. Il loro impiego è d'altra parte indispensabile nella pratica clinica, in particolare ospedaliera, in assenza di valide alternative terapeutiche. La ricerca condotta è innovativa, in quanto fornisce quelle che sono le priorità del pediatra in tema di uso di questi farmaci: una sorta di agenda di lavoro, molto pratica, per la comunità scientifica, le Agenzie regolatorie e le industrie farmaceutiche.

I pediatri sono spesso nella condizione di trattare i bambini con farmaci che non hanno un adeguato profilo di sicurezza ed efficacia relativo all'età pediatrica. Infatti, solo un terzo dei farmaci presenti sul mercato è stato sottoposto a una appropriata sperimentazione pediatrica; per gli altri due terzi le informazioni riguardanti la sicurezza e l'efficacia per l'età pediatrica sono scarse o assenti¹. In tale contesto dall'11% all'80% delle prescrizioni pediatriche sono "off-label" (*non rispondenti per dose, età, indicazione o via di somministrazione a quanto riportato nella scheda tecnica*) o "unlicensed" (*non registrati e/o non in commercio*). L'incidenza dell'uso off-label varia a seconda dei contesti: 11-37% in ambito ambulatoriale, 16-62% nei reparti di pediatria generale, e oltre l'80% nelle terapie intensive neonatali². In Italia, in ambito ospedaliero, il 60% delle prescrizioni sono off-label e riguardano l'89% dei bambini ospedalizzati³.

Il pediatra si trova a volte di fronte

PRIORITIES AMONG OFF-LABEL PRESCRIPTIONS: PAEDIATRICIANS' PERSPECTIVE

(*Medico e Bambino* 2005;24:527-531)

Key words

Off-label drugs, Children, Hospital-based survey

Summary

Two thirds of the drugs prescribed for children are off-label. However, off-label is not synonymous with incorrect, since it often represents the most rational, evidence-based therapy. Existing data on the use of off-label in children are based on prescriptions registers. The aim of our study was to investigate the paediatricians' perspective on off-label use in their everyday hospital practice. Four Paediatrics Italian Hospitals were involved in the study. Questionnaires covered eight different department/speciality units. Our findings showed that the most common reasons detected for off-label use were formulation and age. Corticosteroids, antihypertensive drugs and midazolam were most frequently indicated as off-label for formulation, while ciprofloxacin, new generation anti-epilepsy drugs (lamotrigine, oxcarbazepine) and immunosuppressant (mycophenolate, rituximab) for age. The drugs identified as off-label differed according to department, although some recurred (i.e. ACE inhibitors, ketorolac). Our survey might be of help for planning appropriate interventions to tackle the problem of off-label use in paediatrics.

ad ambiti decisionali terapeutici di difficile scelta, in particolare per situazioni clinicamente rilevanti. Se la disponibilità di utilizzo di prodotti farmaceutici è limitata, il ricorso all'uso di molecole

potenzialmente innovative viene estrapolato dai dati ricavati da studi clinici sull'adulto, con limiti importanti per quanto riguarda il profilo farmacocinetico e farmacodinamico, e quindi di si-

curezza/efficacia, anche in considerazione delle modificazioni fisiologiche associate allo sviluppo, che alterano in modo non lineare con l'età questi profili^{4,6}. Un uso off-label dei farmaci non è sinonimo di pratica clinica "irrazionale", ma in genere rimanda a un mancato aggiornamento della scheda tecnica o all'assenza di formulazioni adeguate o ancora, in presenza di malattie rare, il medico si trova nella condizione di utilizzare un farmaco off-label che tuttavia ha spesso un profilo di rischio/beneficio favorevole^{7,9}.

Il problema dei farmaci off-label è stato affrontato nella letteratura pediatrica con una valutazione molto estesa della prescrizione farmacologica, attraverso specifiche sorveglianze, sia retrospettive che prospettive². Al contrario, non è conosciuta la percezione del clinico in merito all'utilizzo che fa, nella propria pratica clinica, di farmaci off-label.

Per tali ragioni, nell'ambito della Conferenza degli Ospedali Pediatrici, abbiamo condotto una sorveglianza, attraverso uno specifico questionario, al fine di documentare quelle che a giudizio del medico sono le "aree critiche" che riguardano, nella pratica quotidiana, l'uso di farmaci non autorizzati per l'uso pediatrico.

MATERIALI E METODI

Si tratta di uno studio descrittivo che ha coinvolto le Unità Operative (UO)/Servizi di Day Hospital di Anestesia e Rianimazione, Pronto Soccorso, Cardiologia, Ematologia, Endocrinologia, Nefrologia, Neonatologia e Neurologia di quattro Ospedali Pediatrici di eccellenza e Istituti a carattere scientifico nell'ambito delle cure pediatriche (Trieste, Brescia, Napoli, Torino). Lo studio è stato promosso dalla Conferenza degli Ospedali Pediatrici.

L'individuazione delle aree critiche è avvenuta attraverso la compilazione di un questionario con risposte chiuse e aperte. Nel questionario veniva chiesto di indicare i farmaci utilizzati nella pratica clinica con un uso ritenuto off-label con le rispettive ragioni: per età, dosaggio, modalità di somministrazione, formulazione e indicazione. Non vi era un limite al numero di farmaci che potevano essere riportati.

Per rispondere agli specifici obiettivi del

lo studio, l'individuazione dei farmaci è avvenuta attraverso una discussione collegiale all'interno dei singoli reparti e attività specialistiche.

L'analisi dei dati è descrittiva. Sono stati riportati i tre farmaci indicati più frequentemente, aggregati per tipologia di disciplina specialistica.

RISULTATI

I farmaci che sono stati complessivamente riportati come off-label sono stati 95. La *Tabella 1* mostra i tre farmaci più frequentemente indicati, per UO/Servizio di Day Hospital e categoria off-label. Le più frequenti motivazioni di un uso off-label riguardano il tipo di formulazione e l'età.

I corticosteroidi e gli ACE-inibitori sono i farmaci più frequentemente indicati come off-label rispetto alla formulazione. In ambito cardiologico il problema della formulazione riguarda anche i calcio-antagonisti e i beta-bloccanti.

Molti dei farmaci indicati ricorrono tra i diversi reparti/servizi. In particolare il chetorolac è stato indicato sia in Pronto Soccorso che in Terapia Intensiva, gli ACE-inibitori nelle UO di Cardiologia, Nefrologia e Neonatologia. In Neurologia la maggiore ricorrenza riguarda i nuovi farmaci antiepilettici, non autorizzati in età pediatrica.

Le UO di Terapia Intensiva e Pronto Soccorso riportano due farmaci sedativi utilizzati nella pratica come off-label: il propofol (per età) e il midazo-

I TRE FARMACI OFF-LABEL PIÙ FREQUENTEMENTE INDICATI

Reparto/ Servizio di Day Hospital	I tre farmaci off-label più frequenti	Categoria off-label ^o			
		Dosaggio	Età	Via di somministraz.	Formulazione
Pronto Soccorso	Adrenalina Midazolam Chetorolac		*	*	*
Anestesia e Rianimazione	Propofol Ciprofloxacina Chetorolac		*	*	*
Neonatologia	Fenobarbital ACE-inibitori ^{oo} Indometacina	*	*	*	*
Endocrinologia	Idrocortisone Fluoridrocortisone Desmopressina	*			*
Neurologia	Lamotrigina Olanzapina Oxcarbazepina		*	*	*
Nefrologia	Micofenolato mofetile Prednisone ACE-inibitori ^{oo}	*	*		*
Ematologia	Micofenolato mofetile Rituximab G-CSF	*	*		*
Cardiologia	Calcio-antagonisti ACE-inibitori ^{oo} Beta-bloccanti	*	*		*

^o L'asterisco indica a quale categoria off-label il farmaco è stato attribuito dai pediatri intervistati

^{oo} Captopril/enalapril

Tabella 1

lam (per formulazione e via di somministrazione).

DISCUSSIONE

La prescrizione off-label rappresenta un problema comune, documentato in diversi contesti assistenziali e non è esente da rischi. Il nostro studio è il primo che descrive il "sentore" dei pediatri ospedalieri, in merito all'uso off-label nella pratica terapeutica corrente.

I farmaci indicati non corrispondono a quelli riportati in una recente revisione della letteratura sulle sorveglianze condotte in ambito ospedaliero basate su dati di prescrizione². Mentre Pandolfini e Bonati² riportano un uso off-label frequente soprattutto in merito al dosaggio e ai principi attivi salbutamolo, paracetamolo, caffeina e morfina, nessuna di queste prescrizioni ricorre come indicazione nel giudizio espresso nella nostra sorveglianza. Solo nelle UO di Neonatologia il fenobarbital ricorre come indicazione, in accordo con gli studi di prescrizione². Questa discordanza tra la percezione del medico e la pratica prescrittiva documentata è di sicuro interesse. È probabile che il pediatra non consideri come off-label alcune prescrizioni correntemente in uso nella pratica clinica (come, ad esempio, quella del paracetamolo a dosaggi maggiori rispetto a quelli riconosciuti come autorizzati).

Dalla sorveglianza quello che emerge come problema ricorrente principale riguarda la *manca di adeguate formulazioni* per l'età pediatrica. La preparazione estemporanea di alcuni farmaci non è esente da rischi, in quanto spesso non garantisce una dose accurata e una stabilità chimica e microbiologica^{10,12}. Inoltre spesso esiste un problema di palatabilità delle formulazioni, che non è irrilevante¹⁰.

Un esempio è quello degli ACE-inibitori (captopril, enalapril) segnalato nelle UO di Neonatologia, Cardiologia e Nefrologia. Il problema della mancanza di un'adeguata formulazione pediatrica degli ACE-inibitori è noto e richiederebbe, a fronte di un possibile utilizzo nella pratica pediatrica in diverse condizioni cliniche (ipertensione

grave, scompenso cardiaco, alcune nefropatie croniche)^{13,14}, urgenti provvedimenti.

Un problema di formulazione riguarda anche altri antipertensivi (calcio-antagonisti e beta-bloccanti) e i corticosteroidi, segnalati in endocrinologia, ad esempio per il trattamento della sindrome adrenogenitale. A tale riguardo negli ultimi mesi l'accesso ai due farmaci cardine nella sindrome adrenogenitale (idrocortisone e fluorocortisone nella formulazione in cpr) è divenuto più semplice e gratuito attraverso la richiesta alle ditte produttrici e contestuale notifica al Ministero, con assunzione di responsabilità da parte dello specialista curante e distribuzio-

ne al paziente da parte del Servizio farmaceutico. Più in generale il problema della mancanza di adeguate formulazioni di alcuni steroidi (ad esempio il prednisone) è importante anche in altri ambiti terapeutici, in particolare per un uso cronico, come quello immunosoppressivo.

Un'altra segnalazione di mancanza di adeguata formulazione è per il midazolam. Anche per questo farmaco il problema può essere rilevante se si considera il suo utilizzo razionale nel trattamento delle crisi convulsive (con dimostrazione di maggiore efficacia rispetto al diazepam rettale)¹⁵ e per la premedicazione, nella sedazione prima di brevi procedure e in terapia intensiva.

FARMACI OFF-LABEL PER ETÀ RISPETTO ALL'AUTORIZZAZIONE DELLA "GUIDA ALL'USO DEI FARMACI PER I BAMBINI"¹⁶

ACE-inibitori	<i>Captopril</i> : Autorizzato l'uso per tutte le età nell'insufficienza cardiaca e nell'ipertensione grave, anche se l'esperienza con i neonati è limitata. Non autorizzato l'uso nell'ipertensione lieve e moderata nei bambini <i>Enalapril</i> : Non autorizzato l'uso nei bambini
Beta-bloccanti	<i>Propranololo</i> : Autorizzato l'uso negli adulti e nei bambini <i>Labetalolo</i> : Non autorizzato per l'uso nei bambini <i>Sotalolo</i> : Non autorizzato per l'uso nei bambini
Chetorolac	Il farmaco non è riportato nella Guida
Ciprofloxacina	Non autorizzato per l'uso nel bambino <1 anno. È autorizzato l'uso nella fibrosi cistica solo >5 anni di età
G-CSF (fattore stimolante la crescita dei granulociti)	<i>Filgastrim</i> : autorizzato all'uso nell'adulto e nel bambino <i>Lenogastrim</i> : autorizzato nei bambini di età >2 anni
Indometacina	Nessuna delle preparazioni orali o rettali attualmente disponibili sono autorizzate per l'uso nei bambini. La soluzione ev di 1 mg è autorizzata per la chiusura del dotto arterioso pervio nei neonati prematuri
Lamotrigina	Non autorizzata per l'uso nel neonato e nel bambino sotto i 2 anni. Non autorizzata come monoterapia nei bambini sotto i 12 anni
Olanzapina	Il farmaco non è riportato nella Guida
Oxcarbazepina	Il farmaco non è riportato nella Guida
Micofenolato mofetile	Non autorizzato per l'uso nei bambini
Propofol	Autorizzato per l'induzione dell'anestesia in bambini >1 mese di vita e per il mantenimento dell'anestesia in bambini >3 anni di età. Sconsigliato in bambini con meno di 3 anni. Poiché la sicurezza e l'efficacia non sono stabilite, è sconsigliato l'uso per sedazione in Terapia Intensiva o per procedure invasive nei bambini.
Rituximab	Il farmaco non è riportato nella Guida

Tabella II

I farmaci, che non hanno una adeguata formulazione pediatrica e che sono stati indicati nella sorveglianza, sono pertanto indicatori di problemi clinici rilevanti, che in alcuni casi non hanno alternative terapeutiche. A partire dalle specifiche indicazioni fornite, in accordo con l'Agenzia regolatoria e le industrie farmaceutiche, si dovrebbero valutare le possibili soluzioni per disporre di formulazioni pediatriche essenziali, anche conducendo studi clinici per un uso più appropriato e sicuro.

Per alcuni farmaci indicati nella sorveglianza, il problema di un possibile uso off-label è relativo all'età. La *Tabella II* riporta la valutazione di questi farmaci rispetto a quanto indicato per l'autorizzazione alla commercializzazione nella *Guida all'uso dei farmaci per i bambini* del Ministero della Salute¹⁶.

Mentre per alcuni farmaci utilizzati in alcuni reparti, come quello di Neonatologia, la problematica di un uso off-label rispetto all'età è conosciuto^{2,17} e per alcuni principi attivi rappresenta un (falso) problema di adeguamento dei foglietti illustrativi da parte delle Agenzie regolatorie e delle industrie farmaceutiche (vedi indometacina nella chiusura del dotto di Botallo), per altri rimanda a un loro uso razionale, in un bilancio che tenga conto dei benefici rispetto ai potenziali rischi. Alcuni esempi possono essere esemplificativi.

La ciprofloxacina, se usata nei pazienti con fibrosi cistica, è di prima scelta (indipendentemente dall'età), come alternativa alla terapia antibiotica parenterale, nei casi di riacutizzazione infettiva respiratoria¹⁸ o nei casi di prima infezione da *Pseudomonas aeruginosa*¹⁹. Un suo utilizzo (come farmaco di seconda scelta) in altre situazioni cliniche particolari deve tenere conto dei possibili rari rischi (tendinopatia) rispetto al potenziale beneficio²⁰.

Per il *propofol* l'uso sconsigliato per la sedazione in Terapia intensiva o per le procedure invasive nei bambini¹⁶ andrebbe rivalutato alla luce di alcune sorveglianze che ne hanno definito il profilo di sicurezza anche in ambito non anestesologico^{21,22}.

Per i nuovi farmaci antiepilettici (*lamotrigina*, *oxcarbazepina*) il problema

rimanda a una razionalità prescrittiva che non prevede quasi mai il loro utilizzo in prima istanza, ma nei casi resistenti ai trattamenti convenzionali, anche se a riguardo esistono differenze nelle raccomandazioni formulate nelle recenti linee guida²³.

Per altri farmaci segnalati che non sono autorizzati per l'età, le evidenze che ne hanno valutato il profilo comparativo di efficacia nei trattamenti immunosoppressori (*micofenolato* e *rituximab*) e nella terapia del dolore maggiore (*chetonolac*) sono ancora poche e futuri studi sono necessari, rispetto anche al profilo di sicurezza nei bambini.

La sorveglianza ha il limite di esprimere un giudizio "personale", seppur collegiale, su un uso off-label del farmaco in età pediatrica. Tuttavia le informazioni riportate sono il risultato di una discussione di gruppo all'interno di ciascuna UO/Servizio di Day Hospital e come tali riflettono quelli che sono i reali bisogni percepiti nella pratica clinica.

Alcune informazioni fornite possono pertanto rappresentare un utile strumento informativo per l'Agenzia regolatoria, le industrie farmaceutiche e i pediatri, per affrontare le priorità terapeutiche associate all'uso off-label nell'ambito di una "ragionevole razionalità prescrittiva"²⁴.

Progressi in questa direzione sono stati recentemente compiuti con la proposta da parte della Commissione Europea di un regolamento per favorire la commercializzazione dei farmaci destinati ai bambini²⁵. Questa viene a distanza di qualche anno dalle normative che sono state introdotte negli Stati Uniti²⁶. Tuttavia il documento della Commissione Europea rischia di essere troppo generico, proprio perché non basato su una definizione precisa di quelli che sono i reali bisogni clinici²⁷. Sorveglianze e valutazioni prospettiche come quella riportata possono contribuire a focalizzare gli interventi sulle necessità terapeutiche, e quindi dei pazienti, più che sugli interessi altrui per formulazioni o prodotti non essenziali.

Lo studio è stato promosso dalla Conferenza Permanente degli Ospedali Pediatrici.

MESSAGGI CHIAVE

□ Una gran parte delle prescrizioni pediatriche intra-ospedaliere (fino al 37% in ambito ambulatoriale, fino al 62% in ambito di degenza tradizionale, fino a 80% in ambito intensivistico) riguarda farmaci "fuori etichetta" (off-label), cioè "non rispondenti per fine e/o per età, e/o per indicazione e/o per dosaggio e/o per via di somministrazione rispetto a quanto indicato nella scheda tecnica".

□ Questo comporta l'utilizzo di farmaci, il cui profilo di sicurezza, per gli ambiti in cui gli stessi vengono utilizzati, è praticamente ignoto.

□ Dall'indagine, oggetto di questo contributo, i farmaci più frequentemente usati "off-label" in pediatria sono 95; comprendono l'adrenalina, la ciprofloxacina, il prednisone, l'idrocortisone, gli ACE-inibitori, numerosi sedativi e analgesici. I motivi che li fanno considerare off-label sono in primo luogo l'età (per la quale manca un'adeguata, formale sperimentazione), poi la formulazione, poi la dose (che in effetti dovrebbe essere valutata sulla superficie mentre in genere è valutata sul peso), infine la via di somministrazione.

□ Si tratta, come si comprende, di un problema quantitativamente e culturalmente di grande rilevanza, che richiede, oltre che una chiara consapevolezza da parte degli operatori, anche uno sforzo valutativo dell'Agenzia regolatoria, delle associazioni pediatriche, dell'industria farmaceutica.

□ Un passo in avanti in questa direzione è stato compiuto con la recente proposta di un regolamento della Commissione Europea per favorire la commercializzazione e il corretto uso dei farmaci destinati ai bambini.

Indirizzo per corrispondenza:

Federico Marchetti

e-mail: marchetti@burllo.trieste.it

Bibliografia

1. Budetti PP Ensuring safe and effective medications for children. *JAMA* 2003;290(7):950-1.
2. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005;164(9):552-8.
3. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, et al. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Pediatr* 2002;91:339-47.

4. Wilson JT. An update on the therapeutic orphan. *Pediatrics* 1999;104:585-90.
5. Smyth RL, Weindling AM. Research in children. Ethical and scientific aspects. *Lancet* 1999;354 (Suppl II):2124.
6. Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med* 2002;347:1462-70.
7. Riordan FA. Use of unlabelled and off license drugs in children. Use of unlicensed drugs may be recommended in guidelines. *BMJ* 2000;320:1210.
8. Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. Uses of drugs not described in the package insert (off-label uses). *Pediatrics* 2002;110(1 Pt 1):181-3.
9. Hill P. Off licence and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. *Arch Dis Child* 2005;90 Suppl 1:i17-8.
10. Nunn AJ. Making medicines that children can take. *Arch Dis Child* 2003;88(5):369-71.
11. Schirm E, Tobi H, de Vries TW, Choonara I, De Jong-van den Berg LT. Lack of appropriate formulation of medicines for children in the community. *Acta Paediatr* 2003;92(12):1486-9.
12. Rocchi F, Raffaelli MP, Marelli G, Taddei GC, Bonati M. Gruppo di lavoro Ped-BG. Sorveglianza prospettica della produzione galenica di dosaggi pediatrici. *Giornale italiano di Farmacia Clinica* 2001;15:15-20.
13. Hilgers KF, Dotsch J, Rascher W, Mann JF. Treatment strategies in patients with chronic renal disease: ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, or both? *Pediatr Nephrol* 2004;19(9):956-61.
14. Robinson RF, Nahata MC, Batsky DL, Mahan JD. Pharmacologic treatment of chronic pediatric hypertension. *Paediatr Drugs* 2005;7(1):27-40.
15. McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9481):205-10.
16. Ministero della Salute. Guida all'uso dei farmaci per i bambini. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 2003.
17. O'Donnell CP, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2002;110(5):e52.
18. Richard DA, Nousia-Arvanitakis S, Sollich V, Hampel BJ, Sommerauer B, Schaad UB. Oral ciprofloxacin vs intravenous ceftazidime plus tobramycin in pediatric cystic fibrosis patients: comparison of anti-*Pseudomonas* efficacy and assessment of safety with ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Cystic Fibrosis Study Group. Pediatr Infect Dis J* 1997;16(6):572-8.
19. Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros* 2005; Suppl 2:49-54.
20. Gendrel D, Chalumeau M, Moulin F, Raymond J. Fluoroquinolones in paediatrics: a risk for the patient or for the community? *Lancet Infect Dis* 2003;3(9):537-46.
21. Barbi E, Gerarduzzi T, Marchetti F, et al. Deep sedation with propofol by nonanesthesiologists: a prospective pediatric experience. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(11):1097-103.
22. Wheeler DS, Vaux KK, Ponaman ML, Poss BW. The safe and effective use of propofol sedation in children undergoing diagnostic and therapeutic procedures: experience in a pediatric ICU and a review of the literature. *Pediatr Emerg Care* 2003;19(6):385-92.
23. Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol* 2004;3(10):618-21.
24. Bonati M, Choonara I, Hoppu K, Pons G, Seyberth H. Closing the gap in drug therapy. *Lancet* 1999;353(9164):1625.
25. Proposta di regolamentazione del Parlamento e del Consiglio relative ai farmaci utilizzati in pediatria, che modifica il regolamento (CEE) n° 1768/92, la direttiva 2001/83 CE e il regolamento CE n° 724/2004 (<http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/index.htm>)
26. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labelling. Improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA* 2003;290:905-11.
27. Redazionale. Il regolamento europeo per i farmaci "pediatrici" non risponde ai bisogni dei bambini. *Quaderni acp* 2005;12(4):172.