

L'importanza della farmacovigilanza in pediatria

■ Maria Rosaria Lauro ¹

¹ Ricercatore Universitario, Settore Scientifico Farmaceutico Tecnologico Applicativo, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Salerno. Docente di Farmacovigilanza, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Salerno

ABSTRACT

Safety data concerning drugs usage in children are often inadequate, because most of marketed medicines have not undergone clinical trials involving children: therefore many drugs used in children are used "off-label" or "off-licence" in paediatric population. Furthermore, Adverse Drug Reactions (ADRs) are a significant problem in paediatric patients, and can be different from those observed in adults, because of the different weight and the incomplete maturity of organs and systems. Clinical trials involving children have been started only few years ago, and their results will be available in a long time; clinical trials will identify the more common and predictable side effects of medicines, but the rarest ones will be seen only when the drug will be used in larger numbers of patients, under the conditions of every day use. For these reasons, paediatric pharmacovigilance is essential, providing data on ADRs and drugs safety from both spontaneous reports and active surveillance program, e.g. post-marketing safety studies, and ad hoc epidemiological studies.

Keywords: paediatric pharmacovigilance, adverse drug reactions, under-reporting, spontaneous reporting, legal aspects

The importance of pharmacovigilance in paediatric population
Pratica Medica & Aspetti Legali 2009; 3(4): 149-154

■ INTRODUZIONE

Un farmaco nato per curare una determinata patologia non è mai privo di controindicazioni o effetti collaterali, ma diviene un bene estremamente utile purché risponda a tre presupposti fondamentali: efficacia, sicurezza e uso corretto. Tali requisiti richiedono la conoscenza del rapporto rischio/beneficio legato al suo impiego, che naturalmente deve essere a favore del beneficio.

Quindi, l'introduzione di un farmaco in terapia deve soddisfare un principio inderogabile: *primum non nocere*; affinché questo avvenga, è importante che subisca una serie di screening pre-clinici e clinici, al fine di arrivare sul mercato già ampiamente testato e con la conoscenza di quelle reazioni indesiderate che compaiono con una frequenza superiore a 1

ogni 1.000 somministrazioni e che vengono riportate nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo.

Purtroppo, azioni sfavorevoli che abbiano una frequenza di circa 1 su 10.000 pazienti che assumono il medicamento, non possono essere evidenziate prima di alcuni anni di commercializzazione. Inoltre, la fase pre-marketing presenta una serie di limitazioni caratterizzate da breve durata della sperimentazione clinica, la quale viene condotta in base all'indicazione per cui è stato previsto e studiato un determinato farmaco nella fase pre-clinica, in ambiente controllato, attraverso studi clinici condotti su un numero ristretto e selezionato di pazienti. Di qui l'importanza della farmacovigilanza, nata dalla necessità di monitorare il farmaco nella fase post-marketing, e delle segnalazioni spontanee, soprattutto per quelle categorie come i bambini, esclusi fino al 2007 dalla sperimentazione clinica [1].

OBIETTIVI DELLA FARMACOVIGILANZA PEDIATRICA [1]

- Stabilire l'epidemiologia delle ADR nei pazienti pediatrici
- Rilevare le nuove ADR
- Aumentare la conoscenza delle ADR
- Ridurre le ADR
- Stabilire la sicurezza del farmaco tramite trial clinici

■ L'INIZIO DELLA SEGNALAZIONE SPONTANEA IN PEDIATRIA

A partire dagli anni 50, un ginecologo australiano, il dott. W. G. McBride, notò che il 20% delle donne trattate con talidomide, somministrato all'epoca per ansia e nausea gravidica, davano alla luce bambini con gravi alterazioni congenite dello sviluppo degli arti.

Nel 1961 il dott. McBride scrisse:

«Dear Sir, in recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide "Distaval" during pregnancy, as an antiemetic or as a sedative, to be almost 29% [...] Have any of your readers seen similar abnormalities who have taken this drug during pregnancy?» [2]. Si tratta del primo esempio di segnalazione spontanea in pediatria riguardante una grave reazione avversa provocata dall'assunzione di un farmaco e divulgata per mezzo di una rivista scientifica di larga diffusione.

■ LE BASI NORMATIVE DELLA FARMACOVIGILANZA IN PEDIATRIA

Come ricordano l'UNICEF e l'OMS nel Rapporto "Essential medicines for children" del 2006 [3], i bambini non sono piccoli adulti quando assumono farmaci, eppure, a tutt'oggi, molti nuovi farmaci e la maggior parte delle molecole da tempo in commercio utilizzati in pediatria; non sono registrati per l'uso in età pediatrica e l'attuale legislazione italiana ed europea consente di prescrivere ai bambini farmaci senza licenza d'uso o per indicazioni diverse da quelle riportate nelle schede tecniche (uso off-label).

L'utilizzo di un farmaco al di fuori di quanto previsto dalla scheda tecnica di per sé costituisce un'indicazione di mancanza di adeguate prove di effi-

cacia e sicurezza, e la principale conseguenza consiste nel fatto che questi trattamenti spesso si dimostrano poco efficaci e ancora più spesso presentano un aumentato rischio di reazioni avverse (ADR), anche gravi, a causa di sovradosaggio. L'uso off-label è stato calcolato in Europa come pari a circa il 60% di tutte le prescrizioni pediatriche ed è causa non solo dell'aumento degli eventi avversi, tra cui alcuni mortali, ma anche di una frequenza di errore terapeutico, che in pediatria è risultata essere fino a 12 volte maggiore rispetto a quella riscontrata nell'adulto [4].

Il 2-10% delle prescrizioni si tramuta in una ADR; talvolta si richiede ospedalizzazione e, seppur raramente, si possono avere ADR fatali. Questo avviene in quanto i dati di sicurezza relativi all'uso dei farmaci in età pediatrica sono carenti e non sempre deducibili dalle informazioni disponibili sulle ADR degli adulti. Alcune reazioni, infatti, si possono osservare solo nei bambini, non solo per il differente peso rispetto agli adulti, ma anche a causa dell'incompleta maturità di organi e apparati, ovvero per una maggiore suscettibilità a sviluppare alcune reazioni o per la peculiarità della reazione stessa.

Per quanto detto, non va mai dimenticato che i bambini sono organismi in via di sviluppo, con peculiari risposte ai medicinali.

Per rimediare a tale situazione, le principali Agenzie Regolatorie (FDA, EMEA, AIFA) hanno avviato negli ultimi anni alcune importanti iniziative legislative.

Nel 2001 in Italia viene attivata la "Rete Nazionale di Farmacovigilanza", con lo scopo di raccogliere segnalazioni di ADR riguardanti sia adulti che bambini. Nello stesso anno viene promulgata la direttiva 2001/20/CE, "Sperimentazione clinica sui Minori", in cui, all'art. 4, è riportato che «nel caso dei bambini è necessario effettuare sperimentazioni cliniche per migliorare il trattamento» e che «sono quindi importanti per il loro bene le ricerche orientate in funzione dell'età e dello stadio di sviluppo» [5].

Il Decreto del Ministero della Sanità del 10 maggio 2001, "Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta", apre al pediatra di base la possibilità di condurre sperimentazioni cliniche avvalendosi sul territorio dei medici di medicina generale (MMG) e dei pediatri di libera scelta (PLS), e prevede che i MMG e i PLS siano iscritti in un apposito registro, istituito e aggiornato ogni 6 mesi da ciascuna azienda sanitaria locale [6].

Nel 2003 nasce la "Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa" a farmaci e vaccini; l'AIFA pubblica la "Guida all'uso dei farmaci nei bambini", con l'intenzione di ridurre l'ampia e spesso inappropriata lista di farmaci prescritti in particolare ai bambini non ospedalizzati, ma senza successo; i dati del 2007 riguardanti le prescrizioni risultano sostanzialmente identici a quelli di 10 anni

prima, con circa 650 (analisi della banca dati ARNO, derivanti da un Progetto collaborativo tra il Cineca di Bologna e l'Istituto "Mario Negri" di Milano) principi attivi prescritti a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) a bambini non ospedalizzati, a cui corrispondono alcune migliaia di formulazioni e specialità; un terzo di questi farmaci è utilizzato con modalità off-label e 20 principi attivi coprono circa i 2/3 del totale delle prescrizioni [7-9].

Nel 2006 l'AIFA costituisce un gruppo di lavoro denominato "Farmaci e bambini" con l'intento di monitorare costantemente l'uso razionale dei farmaci nella popolazione pediatrica e di creare una continuità tra il mondo della pediatria e l'attività regolatoria italiana e internazionale.

Nel 2007, sulle orme della proposta della FDA, divenuta effettiva nel 1998, di condurre studi clinici sui bambini, e del "Food and Drug Administration Modernization Act" (FDAMA), contenente il provvedimento di esclusività pediatrica, che prevede 6 mesi di esclusività di mercato di un prodotto a fronte dell'attuazione di studi pediatrici, entra in vigore il "Regolamento europeo per la sperimentazione di farmaci per i bambini" [10]. Tale Regolamento, per la prima volta, introduce la definizione di farmaco pediatrico: «farmaco con precisa indicazione all'uso in pediatria». Il Regolamento nasce per incrementare il numero di farmaci appositamente studiati e adeguati ai bambini delle diverse età per i quali è importante non solo il consenso informato dei genitori, ma anche quello del bambino stesso, a cui bisogna spiegare a cosa va incontro attraverso fumetti, disegni e quant'altro sia utile al caso. L'applicazione del regolamento viene favorita sia con misure di obbligazione, attraverso l'obbligo per le Aziende di fornire dati pediatrici contestualmente alla richiesta di autorizzazione di ogni nuovo farmaco, sia con misure di incentivazione, che prevedono proroghe di brevetto a molecole già in commercio, di comune uso in pediatria.

Nello stesso anno entrano in vigore le "Linee guida per la conduzione di studi di farmacovigilanza per i farmaci utilizzati nella popolazione pediatrica" [9] e viene approvata all'Assemblea dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la risoluzione "Better medicines for children" [11], che descrive alcune strategie per migliorare l'accesso ai farmaci essenziali, adeguati per qualità alla popolazione pediatrica; viene stilata la prima lista di farmaci essenziali a uso pediatrico (200 farmaci, 450 formulazioni) [9]; viene pubblicato il documento tecnico dell'OMS "Promoting safety of medicines for children" [12].

Nel 2008 vengono pubblicate, da parte dell'EMA, le raccomandazioni "Ethical considerations for clinical trials on medical products conducted with the paediatric population", a cui devono rigorosamente attenersi le sperimentazioni condotte sui bambini [13]. Assumono infine rilievo le iniziative

in atto da parte di alcuni Stati Membri, tra cui il Regno Unito e la Francia, intese alla revisione dei farmaci già commercializzati nel proprio territorio nazionale e a promuovere studi in relazione a categorie terapeutiche o singole sostanze che siano dichiarate di particolare interesse clinico. Entrambi questi Paesi hanno istituito, a tale scopo, delle apposite Commissioni Pediatriche che formulano proposte alle Agenzie Regolatorie, responsabili delle decisioni in ambito farmaceutico [4].

■ UN'ANALISI SULLE ADR IN PEDIATRIA DALLA NASCITA DELLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

Appare chiaro come, in carenza di studi clinici effettuati appositamente su popolazioni infantili, le segnalazioni di ADR siano di fondamentale importanza per comprendere quali farmaci e quali dosaggi siano appropriati per il paziente pediatrico appartenente a una determinata fascia d'età. Le ADR nel bambino, infatti, possono avere origini molteplici e spesso non comuni a quelle dell'adulto, come evidenziato nella Tabella I.

Nonostante il campo di sperimentazione e farmacovigilanza pediatrica sia stato fortemente normato nell'ultimo decennio, le segnalazioni di ADR pediatriche risultano ancora molto basse; pertanto le segnalazioni spontanee di sospette reazioni av-

Cause fisiologiche di aumentato rischio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Giovane età, per esempio neonati e lattanti con le maggiori differenze fisiologiche dagli adulti ▪ Variabilità degli standard durante la maturazione del paziente pediatrico attraverso le varie classi di età
Cause indirette di aumentato rischio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maggior prevalenza di polifarmacoterapia, ad esempio nell'unità di terapia intensiva neonatale ▪ Maggior durata della degenza in ospedale, ad esempio per bambini con malattie congenite o croniche ▪ Pazienti pediatriche critici, ad esempio quelli con malattie neoplastiche
Cause iatrogene di aumentato rischio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso di medicine off-licence e off-label, con poche informazioni sulla dose appropriata, ad esempio farmaci utilizzati per le malattie orfane come la fibrosi cistica ▪ Numero insufficiente di professionisti sanitari ben addestrati a curare bambini seriamente malati

Tabella I. Principali cause di insorgenza di eventi avversi nei bambini [12]

verse sono uno strumento di monitoraggio ancora poco utilizzato in ambito pediatrico.

Basti pensare che, dal gennaio 2001 (nascita della rete di farmacovigilanza) al dicembre 2005, su 32.318 segnalazioni giunte, solo il 19% riguardava gli *under 18*, e di queste solo l'1,8% è stato effettuato dai pediatri di libera scelta (PLS) [14]. Inoltre, circa l'84% riguarda ADR da vaccini, mentre le altre, per lo più, sono reazioni avverse del tipo grave, per le quali sussisteva un ben determinato obbligo di segnalazione in base al D. Lgs. 95/2003, che limitava la tipologia di reazioni da segnalare a quelle gravi o inattese, prevedendo l'obbligo di segnalazione per tutte le reazioni da vaccino e da medicinali posti sotto monitoraggio intensivo.

Dal 2005 al 2007 la situazione non è cambiata molto, anzi, da parte dei pediatri di libera scelta si è avuta un'ulteriore diminuzione nelle segnalazioni di ADR pediatriche (da 4,7% a 2,7%).

Nel 2008, invece, sembra effettivamente che la costituzione del gruppo di lavoro "Farmaci e bambini" abbia iniziato a raccogliere i suoi frutti. Le segnalazioni sono aumentate e si è passati da 1.894 nel 2007 a 2.145 nel 2008: di queste l'82% riguarda sempre i vaccini e, finalmente, l'81% (trend fortemente in aumento) reazioni non gravi. A questi risultati ha contribuito anche il D. Lgs. 219/2006 (che sostituisce il D. Lgs. 95/2003) e successive modifiche, tra cui spicca il D. Lgs. 274/2007. Tutte le tipologie di operatori sanitari hanno effettuato più segnalazioni rispetto al 2007, ma i pediatri di libera scelta hanno fatto registrare un trend negativo: il numero di casi segnalati è sceso, infatti, da 249 a 240 [15].

Età del bambino	Peculiarità
Pretermine	Tenere conto dell'età gestazionale, del peso alla nascita, dell'immatùrità di organi e sistemi, della capacità legante delle proteine
Neonato a termine (0-27 giorni)	Di particolare importanza è la variabilità del volume di distribuzione dei farmaci a causa del diverso contenuto corporeo in acqua e grassi; persistono inoltre molte delle peculiarità sopra descritte
Lattante (1-23 mesi)	Importanti i processi di mielinizzazione e la rapida crescita corporea; tutti i sistemi di clearance continuano a maturare
Bambino (2-11 anni):	Importanti, per la scelta degli endpoint, la crescita scheletrica, l'aumento ponderale e l'apprendimento scolastico. La pubertà può altresì influenzare il metabolismo del farmaco e quindi la variazione dei dosaggi farmacologici
Adolescente (> 11 anni)	In questa fase i medicinali possono interferire con l'azione degli ormoni sessuali e con i rapidi processi di accrescimento connessi alla pubertà. Altri aspetti da considerare come specifici per l'età sono la <i>compliance</i> e l'uso di droghe

Tabella II. Classificazioni delle fasce d'età pediatriche sulla base della diversità di reazioni suscitate dalla somministrazione dei farmaci [18]

IL FENOMENO DELL'UNDER-REPORTING

Già nel 1986, il fondatore del sistema inglese di segnalazione spontanea, William Inman, aveva individuato sette motivazioni per le quali i medici non segnalavano le ADR [16]:

- *complacency*: l'erronea convinzione che a essere commercializzati siano soltanto farmaci "sicuri";
- *fear*: il timore di essere coinvolti in cause legali;
- *guilt*: il senso di colpa per aver causato danni al paziente a causa del trattamento prescritto;
- *ambition*: il desiderio di raccogliere e pubblicare una casistica personale;
- *ignorance*: l'ignoranza delle procedure per la segnalazione;
- *diffidence*: il timore di segnalare sulla base di sospetti che potrebbero rivelarsi infondati.;
- *lethargy*: un insieme di tendenza a procrastinare la segnalazione, disinteresse, mancanza di tempo, indisponibilità del modulo di segnalazione.

Nel 1996 furono pubblicati i risultati di un'indagine conoscitiva sulla farmacovigilanza e furono proposte alcune possibili strategie di intervento per migliorare il sistema di farmacovigilanza in Italia [17]:

- fornire ai medici indicazioni dettagliate su come, cosa e per quali farmaci segnalare;
- creare un bollettino periodico dedicato al problema della ADR che possa fornire informazioni di ritorno ai medici;
- porre in atto iniziative formative (pre e post-laurea) che chiariscano gli scopi e le modalità della segnalazione spontanea;
- rendere visibile il sistema attraverso iniziative promozionali nazionali e locali;
- realizzare centri di farmacovigilanza che mantengano un rapporto stretto e costante tra sistema nazionale di farmacovigilanza, medici e farmacisti.

Questi intenti, negli ultimi dieci anni, sono stati finalizzati, e anche se le segnalazioni spontanee sono in aumento, i PLS sono ancora restii a segnalare reazioni di ogni tipo, grave, non grave, attesa oppure inattesa. Ma qual è la paura?

Bisogna temere la "non segnalazione" e avere il coraggio e la volontà di segnalare non solo le reazioni gravi, ma anche e soprattutto le reazioni non gravi. Queste ultime, infatti, possono essere tali per un bambino e diventare gravi per un altro, in quanto, come già detto, la reazione avversa in pediatria dipende soprattutto dallo sviluppo

non ancora completo di alcuni organi, e quindi anche dall'età del bambino, classificata secondo le linee guida CPMP/ICH in base alle caratteristiche di farmacocinetica, metabolismo, assorbimento, *clearance* urinaria ed epatica in pretermine, a lungo termine, lattante, bambino, adolescente, come illustrato in Tabella II [18].

Segnalare spontaneamente una reazione avversa significa avere l'opportunità di inviare i dati all'*Eudravigilance* (organismo europeo preposto alla ricezione ed elaborazione delle ADR, www.eudravigilance.emea.europa.eu) e quindi poter stimare, in modo appropriato, i rischi e l'uso dei farmaci nei bambini, stabilendo il rapporto rischio/beneficio nel modo più corretto possibile.

■ L'APPROPRIATEZZA DELLE SEGNALAZIONI SPONTANEE

Considerato che i risultati di ogni sperimentazione clinica si ottengono solo 3-4 anni dopo l'inizio dello studio, segnalare spontaneamente e correttamente è un preciso dovere dei professionisti sanitari.

Grazie alle corrette segnalazioni spontanee è stato per esempio possibile, negli ultimi anni, ritirare dal commercio il vaccino Morupar® [19] e apportare variazioni al foglietto illustrativo di molti farmaci, tra cui l'acido niflumico, per reazioni di tipo muco-cutaneo anche gravi (ad esempio vasculiti e porpora di Schönlein Henoch) [14].

Nel 2004 è stata inoltre introdotta la controindicazione all'uso per i soggetti di età inferiore a 16 anni per metoclopramide, a causa di fenomeni quali distonie, ipertono e tremori [20].

Poi, continuando, nel 2007 è stata avviata una procedura di revisione del profilo rischio/beneficio dei decongestionanti nasali, per reazioni avverse a carico dell'apparato respiratorio (dispnea, edema faringeo), cutaneo (eruzioni cutanee, eritema) e neurologico (contrazioni muscolari, ipotonia-iporesponsività). Secondo l'AIFA tali farmaci decongestionanti non sono considerati salvavita; essi contengono principi attivi potenzialmente pericolosi per neonati e lattanti, erano già controindicati nei bambini al di sotto dei 3 anni di vita, e attualmente ne è stata controindicata la somministrazione a tutti i bambini al di sotto dei 12 anni di età, con indicazione, all'interno della Scheda Tecnica, sui rischi di depressione respiratoria in caso di sovradosaggio [21]. Anche se numericamente le segnalazioni ricevute per i decongestionanti nasali sono state poche, l'AIFA ha tenuto conto del fenomeno dell'*under-reporting*, ritenendo che la scarsa numerosità non costituisce una garanzia di sicurezza [21].

Sempre nel 2007 è stata avviata una campagna informativa sugli antiemetici in pediatria, soprattutto su domperidone (visto che la somministrazione di metoclopramide era stata già regolamentata nel 2004) presso gli operatori sanitari e in particolare presso i PLS, in quanto è stata ricevuta una serie di segnalazioni dovute a sovradosaggio e uso inappropriato specialmente per la formulazione in supposte [22,23]. L'uso inappropriato di tale farmaco è stato consistente nonostante le chiare indicazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) della formulazione in supposte, che fa esplicito riferimento al peso del bambino e da cui risulta evidente si tratta di un prodotto da non somministrare assolutamente in bambini di pochi mesi. L'RCP indica infatti: 1 supposta da 30 mg, 2 volte al giorno, per un bambino con peso superiore a 15 kg, peso che si raggiunge intorno ai 2 anni, se non oltre [23].

Ancora, sono state emanate nuove informazioni di sicurezza relative all'utilizzo di Panacef® (cefalor) e della specialità medicinale Minirin/DDAVP® (desmopressina) nella formulazione spray nasale; sono state stilate raccomandazioni circa l'uso di collirio a base di tropicamide e fenilefrina, dopo le segnalazioni nazionali di gravi effetti avversi nei bambini; è stata prodotta una nota informativa per tutti i medici circa il potenziale rischio di gravi reazioni avverse per il lattante associate all'utilizzo di preparati contenenti codeina da parte della mamma che lo allatta [24].

■ CONCLUSIONI

Nonostante nell'ultimo decennio si sia cercato di motivare e semplificare la segnalazione di reazioni avverse ai farmaci, il settore pediatria resta per il momento ancora critico. Le Agenzie regolatorie sensibilizzano da qualche anno la segnalazione di reazioni avverse pediatriche; esse hanno dato più forza ai PLS, ma purtroppo molti di loro ancora temono di segnalare, pensando che la causa del malessere del bambino sia piuttosto una cura o un dosaggio sbagliato.

Certamente l'errore è possibile, ma giova ricordare che solo segnalando è spesso possibile salvare una vita. Inoltre, quello che può manifestarsi in maniera lieve in un paziente, potrebbe diventare grave in altri soggetti, con conseguente ospedalizzazione o persino decesso. In sostanza, l'opera di segnalazione e monitoraggio post-marketing può costituire un mezzo per utilizzare correttamente i farmaci e proteggere la salute e la vita stessa.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Choonara I. Paediatric pharmacovigilance. *Paed Perinat Drug Ther* 2006; 7: 50-3
2. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 2: 1358
3. Joint WHO–UNICEF Meeting Report. Consultation on Essential Medicines for Children, Geneva, 9–10 August 2006. Disponibile su <http://www.who.int/medicines/publications/UNICEFconsultation.pdf> (ultimo accesso settembre 2009)
4. Linee guida per la Sperimentazione Clinica dei Farmaci in Età Pediatrica. Disponibile su http://www.fimp.org/sperimentazione/allegati/LineeGuida_sperim_farmaci_pediatria.pdf (ultimo accesso settembre 2009)
5. Direttiva 2001/20/CE del 4 aprile 2001. Gazzetta ufficiale delle Comunità europee, L 121/34, 1 maggio 2001
6. Decreto 10 maggio 2001. Sperimentazione clinica controllata in medicina generale ed in pediatria di libera scelta. *Gazzetta Ufficiale* n. 139, 18 giugno 2001
7. Bonati M. Farmaci essenziali per i bambini. *BIF* XV 2008; 1: 45-8. Disponibile su http://www.agenziafarmaco.it/allegati/bif1_08_faessenziali.pdf (ultimo accesso settembre 2009)
8. AA.VV. Deve aumentare la cultura della segnalazione in pediatria. *Reazioni* 2007; 6: 7-8
9. Bonati M. L'anno dei farmaci per i bambini. *Quaderni ACP* 2007; 14: 241
10. AA.VV. Regolamento europeo dei farmaci pediatrici. *BIF* 2005; 5-6: 201-2
11. AA.VV. Better medicines for children. *Resolutions and decisions* 2007: 59-61 Disponibile su http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB120/b120_r13-en.pdf (ultimo accesso settembre 2009)
12. WHO. Promoting safety of medicine for children. Disponibile su http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf (ultimo accesso settembre 2009)
13. Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric populations. Disponibile su http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/ethical_considerations.pdf (ultimo accesso settembre 2009)
14. AA.VV. Reazioni avverse ai farmaci nei bambini: i dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza. *BIF* 2006; 5: 210-4. Disponibile su http://www.agenziafarmaco.it/wscs_render_attachment_by_id/111.16559.11665395781328674.pdf?id=111.16564.1166539578557 (ultimo accesso settembre 2009)
15. AA.VV. Segnalazioni di sospette reazioni avverse in età pediatrica, anno 2008. Estratto anticipato. *BIF* 2009: 1-4. Disponibile su http://www.agenziafarmaco.it/allegati/segnalazioni_reazioni_2008.pdf (ultimo accesso settembre 2009)
16. Inman WHW. Monitoring for drug safety. Lancaster: MTP Press Ltd, 1986; pp 37-8
17. Leone R, Conforti A, Moretti U, Guglielmo L, Velo GP. Indagine conoscitiva sulla farmacovigilanza. *SIMG Rivista di Politica Professionale della Medicina Generale* 1996; 1: 18-21
18. Ceci A, Rusticali B, Becherucci P, Ciofi degli Atti M, De Simone G, Langiano T et al. Linee guida per la sperimentazione clinica dei farmaci in età pediatrica. Disponibile su http://www.fimp.org/sperimentazione/allegati/LineeGuida_sperim_farmaci_pediatria.pdf (ultimo accesso settembre 2009)
19. AA.VV. Ritiro del vaccino Morupar®: il ruolo della segnalazione spontanea. *BIF* 2006; 2: 76-8. Disponibile su http://www.agenziafarmaco.it/wscs_render_attachment_by_id/111.5605.11490886685459b3c.pdf?id=111.5610.1149088668824 (ultimo accesso settembre 2009)
20. AIFA. Nota informativa importante del Ministero della Salute. Nuove informazioni sulla sicurezza delle specialità medicinali contenenti meclopropamide. Marzo 2004
21. AA.VV. Decongestionanti nasali: nei bambini i rischi superano i benefici. *BIF* 2007; 2: 61-7. Disponibile su http://www.agenziafarmaco.it/wscs_render_attachment_by_id/tipo_file492d.pdf?id=111.282545.1177677597598&language=IT&lenient=false (ultimo accesso settembre 2009)
22. Marchetti F, Santuccio C (a cura di) per il Gruppo di Lavoro sui farmaci pediatrici AIFA. il trattamento farmacologico del vomito in età pediatrica. Bilancio tra rischi e benefici. Inserto *BIF* 2007; 5: 2-15
23. AA.VV. Segnalazioni spontanee di reazioni avverse in età pediatrica nel 2007. *BIF*, 2008; 2: 72-4. Disponibile su http://www.agenziafarmaco.it/allegati/bif2_08_segnped.pdf (ultimo accesso settembre 2009)
24. <http://www.fimp.org/sperimentazione/allegati/LETTERA%APERTA%DEL%GRUPPO%ITALIANO%DEI%FARMACI%PEDIATRICI%DELLAIFA.pdf> (ultimo accesso settembre 2009)

CORRESPONDING AUTHOR

Dott.ssa Maria Rosaria Lauro, e-mail: lauro@unisa.it