

Utilización de medicamentos y condiciones de uso recomendadas en pediatría

I. Danés Carreras^a, A. Vallano Ferraz^a, G. de la Cruz Sugañes^a, J.C. Juárez Giménez^b y J.M.^a Arnau de Bolós^a

^aFundació Institut Català de Farmacologia. Servicio de Farmacología Clínica. ^bServicio de Farmacia. Área Materno-Infantil. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. España.

Antecedentes

Estudios realizados en otros países indican que en niños se utilizan fármacos en condiciones distintas a las aprobadas, en un contexto en que son escasas la investigación, información y autorización de medicamentos en población pediátrica.

Objetivos

Evaluar las condiciones de uso recomendadas en pediatría para los fármacos utilizados en niños y la variabilidad de las fuentes de información sobre éstos.

Métodos

Estudio descriptivo y retrospectivo. Se seleccionaron los datos de consumo de medicamentos en un hospital universitario pediátrico durante el año 1997. Se analizó la información sobre las condiciones de uso en pediatría de los fármacos utilizados a partir de un catálogo de medicamentos español. Esta información se comparó con la de un catálogo norteamericano de referencia internacional.

Resultados

La mayor parte de los fármacos utilizados fueron de uso pediátrico no restringido (43 [47%]) o restringido (26 [28%]), pero también se utilizaron fármacos no recomendados (8 [9%]) o para los que no se especificaban condiciones de uso en niños (15 [16%]). Alrededor del 12% de los fármacos no se identificaron en el catálogo norteamericano; de los restantes, el 60% de los fármacos fueron de uso pediátrico no restringido, el 35% de uso restringido y el 5% no recomendados.

Conclusiones

En niños hospitalizados, una proporción relevante de los fármacos que se utilizan no se recomiendan o no se especifica su posible uso en población pediátrica. Sería conveniente incentivar la investigación, disponer de fuentes de información sobre terapéutica que ayuden a tomar

decisiones, sobre todo en las condiciones no aprobadas, y que la actitud reguladora se ajuste en la medida de lo posible a las evidencias y necesidades terapéuticas.

Palabras clave:

Utilización de fármacos. Hospitalización. Pediatría. Catálogos de fármacos. Autorización de fármacos.

DRUG UTILIZATION AND RECOMMENDED CONDITIONS FOR USE IN CHILDREN

Background

Studies carried out in other countries show that drugs are used in children outside the approved conditions, in a context in which investigation, information and authorization of medications in the pediatric population are scarce.

Objectives

To evaluate the conditions of drug use recommended in children and variability in sources of drug information.

Methods

We performed a descriptive, retrospective study. Data on medication consumption in 1997 were obtained from a pediatric university hospital. Information on conditions of drug use in children was analyzed using a Spanish catalog of medications. This information was compared with that of a North American catalog for international reference.

Results

Most of the drugs used were of unrestricted (43; 47%) or restricted (26; 28%) pediatric use, but drugs that are not recommended (8; 9%) or those with unspecified conditions of use in children were also used (15; 16%). Approximately 12% of the drugs were not identified in the North

Correspondencia: Dra. I. Danés Carreras.
Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: id@icf.uab.es

Recibido en junio de 2002.

Aceptado para su publicación en julio de 2002.

American catalog; of the remaining drugs, 60% were of unrestricted pediatric use, 35% of restricted use and 5% were not recommended.

Conclusions

A substantial proportion of drugs administered to hospitalized children are not recommended or their possible use in this population is not specified. It is worth encouraging research, having sources of information that help to make decisions, especially in conditions that have not been approved, and adapting regulatory attitudes, as far as possible, to the evidence and therapeutic needs.

Key words:

Drug utilization. Hospitalization. Pediatrics. Catalogs Drug. Drug approval.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años varios estudios internacionales realizados en servicios de pediatría hospitalaria han descrito que alrededor del 50% de los fármacos se utilizan en condiciones que, en población pediátrica, no están aprobadas por las autoridades sanitarias¹⁻⁴. Se ha sugerido que estos resultados se pueden explicar, en parte, por las características de la investigación clínica de los medicamentos en niños y su posterior registro¹⁻⁴. Por lo general, los pacientes menores de 18 años son excluidos de los ensayos clínicos que evalúan el efecto de los medicamentos y, por este motivo, en ausencia de pruebas de eficacia y seguridad, se desaconseja su uso en esta población. Así, por ejemplo, de los 29 fármacos autorizados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) entre enero de 1995 y abril de 1998 para el tratamiento de enfermedades que se producen tanto en adultos como en niños, sólo 10 (34%) fueron autorizados para la población pediátrica⁵.

Debido a la escasa investigación en medicamentos, la población pediátrica se suele considerar "huérfana" en este sentido. Aunque sus necesidades terapéuticas son reales y a menudo comparables a las de la población adulta, la investigación realizada es mucho menor en volumen y en calidad, de forma que se utilizan con frecuencia medicamentos con datos sobre eficacia, seguridad y dosificación más escasos y, a veces, insuficientes. La relevancia clínica de esta utilización no se ha estudiado en profundidad, aunque los resultados de algún estudio sugieren que podría asociarse a un mayor riesgo de reacciones adversas⁶.

En nuestro medio, no se han identificado estudios que hayan evaluado las condiciones de uso recomendadas en pediatría de los fármacos más utilizados en esta población. El objetivo principal del estudio ha sido describir la utilización de los medicamentos en niños hospitalizados y evaluar la información sobre las condiciones de uso recomendadas en niños de estos medicamentos. Un objetivo secundario del estudio ha sido analizar las variaciones de esta información sobre medicamentos a lo lar-

go del tiempo y según fuentes de información consideradas de referencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha efectuado un estudio descriptivo y retrospectivo sobre la utilización de medicamentos, como parte de un proyecto multicéntrico internacional del Drug Utilization Research Group latinoamericano. Se han obtenido datos del consumo de medicamentos del área pediátrica del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron correspondientes al año 1997 a partir de los registros de dispensación del servicio de farmacia. Se incluyeron en el estudio todos los medicamentos dispensados en cualquiera de sus presentaciones (ampollas, viales, comprimidos, sobres, supositorios o frascos). Se excluyeron las soluciones electrolíticas y los productos de nutrición o de parafarmacia. Se recogió información, mediante un cuestionario estructurado, del principio activo que contenían los medicamentos dispensados, el grupo terapéutico al que pertenecían según la Clasificación Anatómica Terapéutica y Química (ATC)⁷, el tiempo de comercialización de los medicamentos en España y la información sobre condiciones de uso en pediatría. Se evaluaron las indicaciones de uso, la posología, las precauciones y contraindicaciones de los fármacos en niños y se utilizó como fuente de información el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos del año 1997⁸ y del año 2001⁹. Por otro lado, también se ha utilizado el catálogo de Estados Unidos *United States Pharmacopoeial Drug Information* de 1997 como una referencia internacional de comparación¹⁰. Además, también se ha recogido la información descrita en este catálogo norteamericano respecto a los estudios de evaluación de los fármacos en niños. En función de la información contenida en estas fuentes sobre las condiciones de uso recomendadas en pediatría, los fármacos analizados se han clasificado en cuatro categorías:

1. Fármacos de uso pediátrico no restringido son los que se pueden usar en niños de cualquier edad sin contraindicaciones o precauciones específicas por el hecho de tratarse de población infantil.
2. Fármacos de uso pediátrico restringido, son los fármacos para los que existe algún tipo de restricción en cuanto a su uso en niños, bien sea porque sólo hay recomendaciones de dosis para un determinado grupo de edad, o porque hay advertencias sobre precauciones específicas en población infantil.
3. Fármacos de uso pediátrico no recomendado, son los contraindicados en niños o cuyo uso no se recomienda por la ausencia de estudios en esta población y/o por problemas de toxicidad.
4. Fármacos de uso pediátrico no especificado, son los fármacos para los que no se define el uso en población pediátrica.

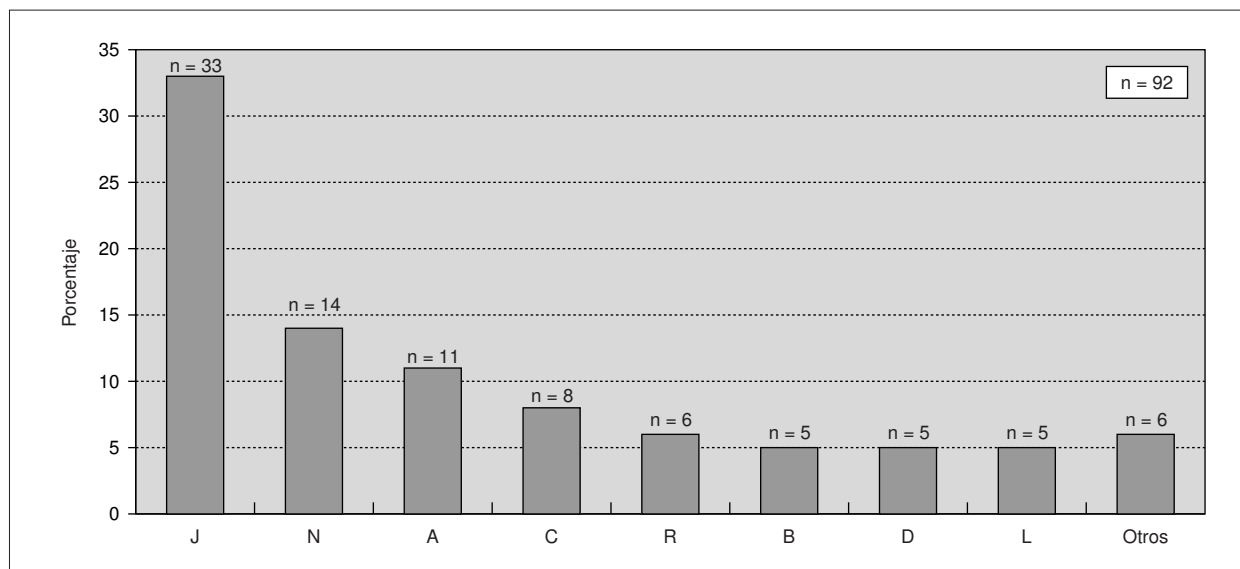


Figura 1. Distribución de los fármacos consumidos por grupos. J: antiinfecciosos por vía sistémica; N: sistema nervioso; A: aparato digestivo y metabolismo; C: aparato cardiovascular; R: aparato respiratorio; B: sangre y órganos hematopoyéticos; D: terapia dermatológica; L: terapia antineoplásica; Otros: terapia hormonal, aparato locomotor y órganos de los sentidos.

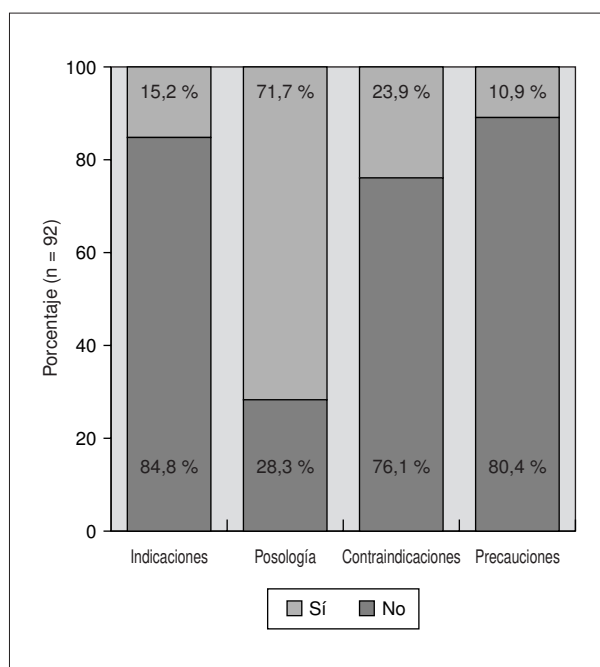


Figura 2. Datos sobre población pediátrica en la información del fármaco.

En el análisis estadístico de los datos se ha utilizado el programa SPSS versión 9.0 para Windows. En la comparación de variables categóricas (clasificación de las condiciones de uso de los fármacos en pediatría, tipo de catálogo de medicamentos utilizado, año de edición del catálogo utilizado y tiempo de comercialización de los fármacos) se ha utilizado la prueba de χ^2 .

RESULTADOS

Durante el período de estudio el consumo de medicamentos se relacionó con 92 principios activos distintos. El tiempo medio de comercialización de estos medicamentos fue de 23,9 ($\pm 11,8$) años. El período de comercialización de los medicamentos fue entre 1 y 10 años para 18 principios activos (19,6%), entre 11 y 20 años para 14 (15,2%), entre 21 y 30 años para 40 (43,5%) y, finalmente, más de 30 años para 20 (21,7%). En la figura 1 se muestra la distribución de los fármacos según los grupos terapéuticos. Nótese que los fármacos antiinfecciosos sistémicos, del sistema nervioso y del aparato digestivo y metabolismo fueron los más consumidos, y representaron alrededor del 60% del consumo total. Por otra parte, cabe destacar que 25 (27%) principios activos supusieron el 75% de las unidades consumidas. Los principios activos más consumidos por orden decreciente fueron amoxicilina con ácido clavulánico, tobramicina, tocoferol, paracetamol, ácido acetilsalicílico y metilprednisolona.

En la figura 2 se representa si existía información sobre pediatría en las indicaciones, posología, contraindicaciones y precauciones de uso de los medicamentos utilizados (en la información descrita en el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del año 1997). Nótese que el apartado sobre posología es el que incluía más información sobre pediatría (66 [71,7%]) y el de precauciones el que menos información contenía sobre esta población (10 [10,9%]). Se observaron diferencias entre la información especificada en el año 1997 y en el año 2001. En el año 2001 aumentó la información referida a las indicaciones de uso en pediatría (27%), y, sobre todo, a las precauciones (39%), pero no se observaron diferencias en

relación con la posología (77%) y las contraindicaciones de uso (20%).

La mayor parte de los fármacos consumidos fueron de uso pediátrico no restringido (43 [47%]) o de uso restringido (26 [28%]), pero en 8 (9%) no se recomendaba su uso en niños y en 15 (16%) no se especificaba. De los 26 fármacos de uso pediátrico restringido, 19 (73%) sólo se recomendaban en un determinado grupo de edad, mientras que en 7 (27%) se especificaba alguna advertencia especial respecto a su uso en niños de cualquier edad. Los fármacos no recomendados en niños fueron itraconazol, nifedipina, dobutamina, dipiridamol, flucanazol, dopamina, solución de polietilenglicol con electrolitos y filgrastim. No se observaron diferencias en las categorías de uso de los fármacos de los tres grupos terapéuticos más consumidos. En la tabla 1 se muestran las condiciones de uso en niños según el período de comercialización de los fármacos. Obsérvese que entre los de más reciente introducción en el mercado había una mayor proporción de fármacos de uso restringido o no recomendados, y en cambio, entre los de más antigüedad había una mayor proporción de fármacos de uso pediátrico no restringido o no especificado.

En la tabla 2 se presentan las diferentes categorías de uso pediátrico según la información de los catálogos del año 1997 y del 2001. Cabe destacar que de acuerdo a la información del año 2001, y en comparación con la del

TABLA 1. Categorías de uso de los fármacos según el tiempo de comercialización

	≤ 10 años (n [%])	> 10 años (n [%])	Número (%)
No restringido	3 (16,7)	40 (54,1)	43 (46,7)
Restringido	10 (55,6)	16 (21,6)	26 (28,3)
No recomendado	4 (22,2)	4 (5,4)	8 (8,7)
No especificado	1 (5,5)	14 (18,9)	15 (16,3)
Total	18 (100)	74 (100)	92 (100)

$\chi^2 = 16,5$; $p = 0,001$.

año 1997, los fármacos de uso restringido aumentaron (51%) y los de uso no especificado disminuyeron (sólo el 7%). En cuanto a los fármacos no recomendados en niños, no se observaron variaciones entre el año 1997 y el año 2001, a excepción del dipiridamol (en el año 1997 era un fármaco no recomendado y en el año 2001 un fármaco de uso restringido) y enoxaparina (en el año 1997 no se especificaba el uso en niños y, en cambio, el año 2001 no se recomendaba su uso en esta población).

En la tabla 3 se comparan las categorías de uso pediátrico de los fármacos entre España y Estados Unidos. En este último país, en 1997 sólo estaban comercializados 81 de los 92 fármacos (88%), y cabe destacar que se especificó información sobre su uso en pediatría en todos

TABLA 2. Categorías de uso de los fármacos en España en los años 1997 y 2001

1997	2001				Total (n [%])
	No restringido (n [%])	Restringido (n [%])	No recomendado (n [%])	No especificado (n [%])	
No restringido	27 (63)	16 (37)			43 (100)
Restringido	2 (8)	23 (92)			25 (100)
No recomendado		2 (25)	6 (75)		8 (100)
No especificado	1 (7)	5 (36)	2 (14)	6 (43)	14 (100)
Total	30 (33)	46 (51)	8 (9)	6 (7)	90 (100)*

$\chi^2 = 111,5$; $p < 0,001$.

*No se han incluido 2 fármacos porque no estaban comercializados en el año 2001.

TABLA 3. Categorías de uso de los fármacos según catálogos de España y de Estados Unidos

España (1997)	Estados Unidos (1997)			Total (n [%])
	No restringido (n [%])	Restringido (n [%])	No recomendado (n [%])	
No restringido	27 (67,5)	12 (30)	1 (2,5)	40 (100)
Restringido	18 (75)	5 (21)	1 (4)	24 (100)
No recomendado		6(86)	1 (14)	7 (100)
No especificado	4 (40)	5 (50)	1 (10)	10 (100)
Total	49 (60)	28 (35)	4 (5)	81* (100)

$\chi^2 = 15,9$; $p = 0,014$.

*De los 92 fármacos incluidos en el estudio, 11 no estaban comercializados en Estados Unidos.

ellos. En cuanto a la evaluación clínica de los fármacos en niños, se especificaba que se habían realizado estudios adecuados en población pediátrica para 52 fármacos (64,2%). Consta información sobre estudios adecuados en niños para el 98% de los fármacos de uso no restringido, el 14% de los de uso restringido y para ninguno de los de uso no recomendado.

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio documentan que en un hospital pediátrico de tercer nivel, la utilización de medicamentos no recomendados o cuyo uso en niños no se especifica representa una proporción relevante (25%) del consumo total de medicamentos. Aunque no se han identificado estudios similares en nuestro medio, los resultados obtenidos coinciden con los descritos en otros países de nuestro entorno. Así, en el estudio de Riordan¹¹, el 28% de los fármacos recomendados en guías de pediatría de una zona de Gran Bretaña no estaban aprobados o bien se recomendaban en condiciones distintas a las que constaban en la información del producto. En otros estudios europeos, aunque efectuados con una metodología distinta porque se ha analizado el uso clínico en los niños (edad del niño, indicación clínica, dosis, formulación y vía empleadas), también se ha observado que hay una proporción importante de fármacos que se prescriben en niños sin estar autorizados o en condiciones distintas a las aprobadas, tanto en el medio hospitalario (entre el 25 y el 66%)^{1,3,4,12-14} como en atención primaria (entre el 11 y el 33%)^{15,16}.

La variabilidad de los resultados observada en los distintos estudios (desde el 11% hasta el 66%)^{1,3,4,12-16} puede estar relacionada con varios factores. Además de las diferencias metodológicas ya comentadas, otro factor que también puede contribuir a explicar las variaciones observadas es la fuente utilizada en cada estudio para evaluar las condiciones de uso en niños de los distintos fármacos. Los resultados de nuestro estudio indican que la información del catálogo de medicamentos español ha variado a lo largo del tiempo, y en consecuencia también ha variado la clasificación de los fármacos. Así, en el año 2001 había menos fármacos clasificados como de uso en pediatría no especificado o bien de uso restringido que en 1997. Por otro lado, la clasificación de los fármacos también varió en un mismo período temporal cuando se comparó la información del catálogo español con la del catálogo norteamericano. Cabe subrayar que en este último, a diferencia del catálogo español, se especificó en todos los casos el uso de los fármacos en pediatría, porque de forma sistemática se describía en un apartado específico la información sobre la disponibilidad de estudios de evaluación en niños y las condiciones de uso en esta población. Durante los últimos años, la información sobre pediatría en el catálogo español ha mejorado en esta línea porque en muchos casos, aunque no

en todos, ya se suele hacer una mención específica a esta población. Sin embargo, no se describe de forma sistemática la disponibilidad de estudios de evaluación de los fármacos en niños y no se distingue la procedencia de esta información (reguladora, científica, etc.). No obstante, y a pesar de las limitaciones descritas, se utilizó el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas como fuente de información de las condiciones de uso de medicamentos en pediatría porque es una fuente de fácil acceso, contiene información de todos los fármacos comercializados en España y coincide bastante con la de la ficha técnica de los medicamentos autorizada por el Ministerio de Sanidad, aunque en algunos casos puede no ajustarse a ella literalmente.

Nuestro estudio presenta diversas limitaciones. Una limitación muy importante está relacionada con la procedencia de los datos porque se recogieron los datos de consumo de medicamentos y no se analizaron los datos clínicos como la edad y comorbilidad de los niños, la indicación clínica para la que se utilizaban los fármacos, la formulación, vía de administración, posología, etc., que permitirían valorar de forma más adecuada si los fármacos se habían utilizado en las condiciones de uso aceptadas. Dado que en nuestro estudio no se evaluó el uso clínico de los medicamentos es muy posible que los resultados infraestimen el uso de los medicamentos fuera de las condiciones recomendadas en pediatría. Otro aspecto que es conveniente destacar es la validez externa de nuestros resultados porque el estudio se ha realizado en un solo centro hospitalario. Cabe decir que se trata de un hospital de tercer nivel, con una unidad de fibrosis quística y servicios especializados como los de oncología y hematología pediátricas. Es muy probable que estas características influyan en el perfil de medicamentos más consumidos y que no sean representativos de otros hospitales. Finalmente, podría cuestionarse la fuente consultada para valorar las condiciones de uso en pediatría, pero por los motivos anteriormente comentados nos pareció la más adecuada para evaluar las condiciones de uso de los fármacos más utilizados en un hospital de nuestro medio.

La relevancia clínica de la utilización de medicamentos fuera de las condiciones aprobadas en pediatría no se ha estudiado en profundidad. La información sobre eficacia, seguridad y dosificación es algunas veces insuficiente y a menudo más escasa que en la población adulta, y se ha sugerido que su uso podría estar relacionado con un mayor riesgo de reacciones adversas o falta de eficacia^{17,18}. Así, por ejemplo, los resultados del estudio de Turner et al¹³ sugerían una asociación entre el uso de fármacos administrados en condiciones no aprobadas y un mayor riesgo de efectos adversos. Sin embargo, las evidencias son escasas y son necesarios más estudios para poder afirmar que este tipo de prescripción se asocia a un mayor riesgo de estos efectos⁶.

Finalmente, también cabe destacar las características específicas de la investigación de medicamentos en niños y que puede existir una discordancia entre las condiciones autorizadas y las evidencias que apoyan el uso de medicamentos. Es preciso tener en cuenta que a lo largo del tiempo, y con independencia de las condiciones de registro, se publican nuevos datos en pediatría (estudios de cinética, cohortes, ensayos clínicos) cuyos resultados no son sometidos a revisión por parte de las autoridades sanitarias pero pueden contribuir a que, en determinadas situaciones, se considere que los beneficios de emplear un fármaco en estas condiciones pueden superar los riesgos de no administrarlo. En nuestra opinión, la adopción de las siguientes medidas podría contribuir a solucionar algunos de estos problemas:

1. Estimular e incentivar la investigación pública y privada sobre medicamentos y terapéutica en la población pediátrica, para generar datos adecuados de eficacia, seguridad y dosis. Para algunos problemas o fármacos concretos, el registro y el seguimiento sistemático de cohortes de pacientes expuestos a esta situación puede contribuir a mejorar el conocimiento.

2. Potenciar unos sistemas de información que permitan mantenerse actualizado en las evidencias que se van generando sobre medicamentos y terapéutica en niños. Sería interesante disponer de guías o formularios adaptados a nuestro mercado, con apoyo de organismos oficiales (en la línea del formulario británico *Medicines for Children*¹⁹) en los que se revisen y actualicen de forma periódica las evidencias o estudios disponibles en niños y el lugar propuesto en terapéutica de los distintos fármacos, además de la información reguladora. Podría convertirse en un instrumento muy útil como fuente de información y en la toma de decisiones terapéuticas en pediatría, así como para la detección de áreas en las que es prioritario investigar.

3. Establecer una actitud reguladora que ajuste las fichas técnicas de los medicamentos en función de las necesidades en terapéutica de esta población y las evidencias disponibles en cada momento, y no como respuesta únicamente a las necesidades de mercado y de la industria farmacéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. 't Jong GW, Vulto AG, De Hoog M, Schimmel KJM, Tibboel D, Van den Anker JN. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. *N Engl J Med* 2000;343:1125.
2. 't Jong GW, Vulto AG, De Hoog M, Schimmel KJM, Tibboel D, Van den Anker JN. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. *Pediatrics* 2001; 108:1089-93.
3. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80:F142-F5.
4. Turner S, Gill A, Nunn T, Hewit B, Choonara I. Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. *Lancet* 1996;347:549-50.
5. Impicciatore P, Choonara I. Status of new medicines approved by the European Medicines Evaluation Agency regarding paediatric use. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:15-8.
6. Gill AM, Leach HJ, Hughes J, Barker C, Nunn AJ, Choonara I. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Acta Paediatr* 1995;84:438-41.
7. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 1998.
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1997.
9. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2001.
10. USP Pharmacopoeial Convention. USP-DI: Drug Information for the Health Care Provider, 17th ed. Rockville: USP Pharmacopoeial Convention, 1997.
11. Riordan FAI. Use of unlabelled and off licence drugs in children. *BMJ* 2000;320:1210.
12. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: Prospective study. *BMJ* 1998;316:343-5.
13. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: A prospective study. *Acta Paediatr* 1999;88:965-8.
14. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000;320:79-82.
15. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000;83:498-501.
16. Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Chéron G, Crocheton N, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 2000;83:502-5.
17. Wilson JT, Kearns GL, Murphy D, Yaffe SJ. Paediatric labelling requirements. Implications for pharmacokinetic studies. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:308-25.
18. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children. Implications for safety. *Drug Saf* 2002;25:1-5.
19. Royal College of Paediatrics and Child Health, Neonatal and Paediatric Pharmacists Group. *Medicines for Children*. London: RCPCH Publications, 1999.