

UDK 615-053.2(497.11)"1996/2015"
COBISS.SR-ID 46369033

PRIMENA OFF- LABEL LEKOVA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI

Dušanka Krajnović, Sara Radojević

UNIVERZITET U BEOGRADU – FARMACEUTSKI FAKULTET, BEOGRAD, SRBIJA

Sažetak: ZNAČAJ PROBLEMA. Savremena upotreba lekova u terapiji oboljenja dece i novorođenčadi se sve više bazira na off-label primeni lekova. Off-label primena lekova podrazumeva primenu lekova u većoj ili manjoj dozi, primena za indikacije koje nisu opisane u sažetku karakteristika o leku, primena kod dece van opsega godina koji je definisan dozvolom, primena alternativnim putevima primene i primena lekova u indikacijama kada je kontraindikovano prema dozvoli za dati lek. Primena off-label lekova je uglavnom vezana za prevenciju, dijagnostiku ili terapijske mere koje su u skladu sa relevantnom legislativom sa primarnim ciljem da poboljšaju, održe ili poprave zdravstveno stanje. Masovnoj primeni ovih lekova doprineo je nedostatak adekvatnih formulacija za pedijatrijsku populaciju, nepostojanje odgovarajućih terapijskih paralela za terapiju oboljenja dece i mali broj kliničkih ispitivanja koja uključuju pedijatrijsku populaciju. U protekle dve decenije, mnoge zakonodavne i regulatorne inicijative su preduzete širom sveta za poboljšanje primene lekova kod dece. Međutim, i dalje se deci prepisuju off-label i nelicencirani lekovi. Cilj ovog rada je bio da se prikaže pregled literature u kojoj je istraživana off-label i nelicencirana upotreba u pedijatrijskoj populaciji. **MATERIJAL I METODE** Preko pretraživača Google Scholar i Pub Med-a i pomoću ključnih reči off label drug, pediatric medicine, use in paediatrics pretražena je literatura, u periodu od maja do avgusta 2019. godine. Odabrane studije koje su prikazane u radu objavljene su u periodu od 1996. do 2015. One su kao predmet istraživanja imale primenu off-label i unlicensed lekova u pedijatrijskoj populaciji. **REZULTATI RADA:** U toku istraživanja identifikovano je 101 studija, od kojih je u ovom radu prikazano 7 reprezentativnih sa ciljem prikazivanja off-label primene lekova u različitim terapijskim grupama: kardiološki, respiratorni, antialergijski lekovi, antibiotici, onkološki lekovi i analgetici. U istraživanju sprovedenom na odeljenju pedijatrijske kardiologije na Univerzitetu dečijoj bolnici u Beogradu su učestvovala 544 pacijenta i obuhvaćeno je 2037 receptata, sa 102 različita leka, od kojih je 41% bilo registrovanih lekova, 11% neregistrovanih i 47% lekova propisanih koji su primenjeni off -label. Kaptopril je jedini registrovan ACE inhibitor za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji i jedan je od najviše propisanih lekova u ovoj studiji, s tim što je jedna trećina receptata bila propisana off-label, a u vezi sa dozom katopila [17] nazalni kortikosteroidi propisivani off-label su 76% , dok je 22% činila off-label primena antihistaminika. Antibiotici koji su najčešće propisivani van preporučene doze su aminoglikozidi, konkretno amikacin i gentamicin. Najčešća klinička indikacija za primenu doza van preporučenih opsega je sumnja ili potvrđena dijagnoza sepse. **ZAKLJUČAK:** Analizom literature, prevalenca propisivanja off-label i neregistrovanih lekova u pedijatrijskoj populaciji je evidentna i veoma rasprostranjena sa širokim varijacijama zavisno od zemlje i leka u opsegu od od 19% do 76% u proseku oko 30 do 40%. Lekovi propisani za decu treba da budu registrovani za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji i upotrebljeni u skladu sa odobrenim indikacijama za decu, kad god je to moguće. Iako postoje indikacije u kojima upotreba off-label lekova ima više koristi od rizika, to dovodi do sve veće primene ovih lekova i kada takva upotreba nije opravdana, odnosno može biti manje efikasna ili štetna. Nedostatak indikacija za primenu kod dece, u odnosu na dozu ili neadekvatna formulacija za pedijatrijsku populaciju može da spreči decu od dobijanja efikasne terapije ili može dovesti do grešaka u putevima primene datog leka. Potrebno je preduzeti mere za racionalniju upotrebu lekova u pedijatriji koje podrazumevaju kolaboraciju zdravstvenih radnika u cilju obezbeđivanja lekova za decu koji su dokazano efikasni, kvalitetni bezbedni za primenu.

Ključne reči: off label lekovi, opravdanost primene off label lekova, pedijatrijska medicina, lekovi u pedijatriji

UVOD

Primena leka koja je u skladu sa dozvolom za lek kojom je definisana formulacija, doziranje, godine starosti i koju izdaje relevantno regulatorno telo, naziva se primena leka u skladu sa dozvolom za lek (on-label). Svrha izdavanja dozvole za lek je da se obezbedi da se lekovi ispituju u pogledu njihove efikasnosti, bezbednosti i kvaliteta. Kada se lek propisuje van ispitanih indikacija, terapija može da bude manje bezbedna, efikasna i pouzdana jer se temelji isključivo na pretpostavkama i ekstrapolaciji. Ispituje se opravdanost propisivanja ovih lekova, naročito u pedijatrijskoj populaciji, zbog postojanja velikih razlika između dece i odraslih, čak i između dece različitih uzrasta, u pogledu farmakodinamskih i farmakokinetičkih odgovora na lek.

U poslednje vreme, primena leka koja nije u skladu sa odobrenim smernicama vezanim za indikaciju, starosnu dob, režim doziranja ili put primene je sve češća. Off-label primena lekova podrazumeva primenu lekova u većoj ili manjoj dozi, primena za indikacije koje nisu opisane u sažetku karakteristika o leku, primena kod dece van opsega godina koji je definisan dozvolom, primena alternativnim putevima primene i primena lekova u indikacijama kada je kontraindikovano prema dozvoli za dati lek. Primena off-label lekova je uglavnom vezana za prevenciju, dijagnostiku ili terapijske mere koje su u skladu sa relevantnom legislativom sa primarnim ciljem da poboljšaju, održe ili poprave zdravstveno stanje.

Off-label primenu lekova treba razlikovati od primene lekova bez dozvole (off-licence). Nelicenciranom upotrebom lekova se smatra upotreba leka koji nije registrovan u Republici Srbiji, ali jeste u drugim zemljama, ili koji je registrovan, ali ga treba prevesti u neku drugu formulaciju ili leka koji nije registrovan (npr. za lečenje retkih bolesti). Neregistrovani lekovi su lekovi koji nisu odobreni od strane regulatornog tela za puštanje u promet. Off-label upotrebom se smatra upotreba leka na način koji se razlikuje od načina opisanog u dozvoli za stavljanje leka u promet: korišćenje leka za lečenje indikacije koja nije navedena u sažetku karakteristika lekova, korišćenje leka u starosnoj grupi van dozvoljenog opsega, korišćenje leka u većoj dozi od navedene u sažetku karakteristika leka.

Najčešći razlog za primenu neregistrovanih lekova su modifikacije registrovanih lekova (mravljenje tablete da bi se formirala suspenzija), lekovi koji su registrovani za primenu kod odraslih, ali za formulaciju za primenu u pedijatriji je potrebna posebna dozvola za lek (lek za odrasle se primeni u manjoj dozi za decu), novi lekovi koji zahtevaju specijalnu dozvolu proizvođača (npr. injekcija kofeina koja se primenjuje u slučaju apneje zbog nezrelosti pluća). Upotreba lekova van upotrebne dozvole podrazumeva primenu lekova u većoj ili manjoj dozi, primenu za indikacije koje nisu opisane u sažetku karakteristika o leku, primenu kod dece van opsega godina koji je definisan dozvolom, primenu alternativnim putevima primene i primenu lekova u indikacijama kada je kontraindikovano prema dozvoli za dati lek.

Savremena upotreba lekova u terapiji oboljenja dece i novorođenčadi se sve više bazira na primeni lekova off-label zbog nedostatka adekvatnih formulacija za pedijatrijsku populaciju, nepostojanje odgovarajućih terapijskih paralela za terapiju oboljenja dece i gotovo nepostojanje kliničkih ispitivanja koja uključuju pedijatrijsku populaciju [1,2,3,4]. Katastrofa talidomida (fokomelija kod novorođenčadi) i efekat upotrebe hloramfenikola kod dece (siva beba sindrom) pokrenuo je proces ispitivanja i registracije lekova [5]. Glavni cilj registracije lekova je da se obezbedi da lek bude kvalitet, bezbedan i efikasan. Nažalost, veliki broj lekova za decu nema dozvolu za stavljanje u promet ili odobrenje za promet [6]. Ovo sugerise da za mnoge lekove koji se primenjuju kod dece nedostaju dokazi izvedeni iz farmakokinetike, adekvatnog doziranja ili studija vezanih za formulacije [7,8]. Fokusiranje na druge faktore koji utiču na farmakokinetiku i farmakodinamiku doziranja lekova dobijalo je malo pažnje tokom razvoja lekova za decu. Zbog toga su se koristili mnogi lekovi van svojih licenciranih preporuka, što je uobičajeno poznat kao off-label propisivanje, što je postao sve češći trend u propisivanju kod dece. Propisivanje van upotrebne dozvole kod dece je rasprostranjeno uglavnom u sistemski primenjenim lekovima, ali i lokalno primenjenim lekovima [9].

Nekoliko faktora koji dovode do off-label propisivanja kod dece identifikovani su u prošlosti. Nakon toga, zakonodavne, regulatorne, vladine i profesionalne inicijative uvedene su i

primenjene globalno da bi se dobili što bolji podaci o dejstvu lekova na decu i posledično o upućivanju zdravstvenih radnika da koriste kvalitetne lekove koji su delotvorni za decu i ne izazivaju štetnost prilikom primene. Inicijative preduzete za poboljšanje upotrebe lekova kod dece prvo su sprovedene u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) od 1994. do početka 2000. godine [10-13]. Skoro deceniju kasnije uključile su se i druge zemlje (Evropska Unija, Kanada, Australija, Japan, Kina i Koreja) kao i međunarodne institucije (Svetska zdravstvena organizacija i Međunarodni savet za harmonizaciju tehničkih zahteva za farmaceutske lekove za humanu upotrebu) [14]. Podaci iz literature pokazuju da je većina inicijativa preduzetih u prošlosti bila usmerena na podsticanje povećanja istraživanja za upotrebu lekova kod dece, kako bi se poboljšao proces registracije i omogućila bezbedna primena lekova u dečijoj populaciji. Međutim, uprkos brojnim preduzetim globalnim inicijativama, broj sprovedenih kliničkih ispitivanja kod dece je još uvek nedovoljan, odnosno upotreba lekova kod dece je retko zasnovana na dokazima iz kliničkih ispitivanja [15].

Cilj ove studije je da pruži pregled svetskog trenda i prevalence propisivanja off-label lekova od 1996. do 2016. godine, i sugestija o budućim pravcima vezanim za studije vezane za off-label propisivanje kod dece.

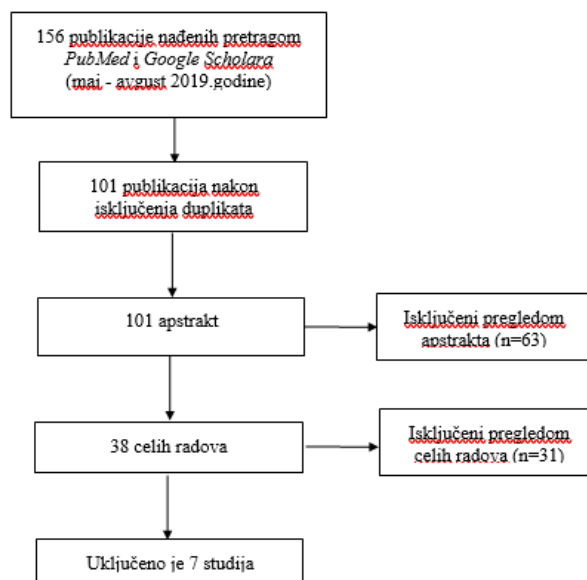
MATERIJAL I METODE

Prikupljanje podataka izvršeno je elektronskom pretragom indeksne baze PubMed i Google Scholar. Protokol pretraživanja i izbora literature je definisan primenom PRIZMA metode [16]. Odgovarajući dijagram toka je grafički prikazan na Slici 1. Pretraga je obavljena u periodu od maja do avgusta 2019. godine. Odabrane studije koje su prikazane u radu objavljene su u periodu od 1996. do 2015. godine. Pretraživane ključne reči su: off label drug, pediatric medicine, use in paediatrics. Uključene su originalna istraživanja koje su dale podatke o obimu primene off-label i unlicensed lekova u pedijatrijskoj populaciji kao i jedan sistematski pregled.

Kriterijumi za uključivanje bili su: 1) objavljeni radovi u celom tekstu (in extenso) u periodu od januara 1996. do decembra 2016. godine 2) članci na srpskom i engleskom jeziku 3) studije koje prikazuju podatke o rezultatima prevalenci propisivanja lekova van upotrebne dozvole kod dece; 4) off label primena kardioloških, respiratornih, antialergijskih, onkoloških, analgetskih lekova i antibiotika. Kriterijumi za isključenje bili su: 1) beleške i konferencije 2) off label primena drugih terapijskih grupa lekova.

Naslov i sažetak članaka su pomno ispitani da se utvrdi mogu li se uključiti studije u ovaj pregled. Sledeće informacije su izvučene iz prihvatljivih studija: 1) identifikacija studije 2) detalji studije (dizajn studija, postavka, period studija, metoda) 3) definisanje off label primene lekova 4) reference izvora 5) kvantifikovanje ishoda 6) rezultati.

Slika 1. PRIZMA dijagram



REZULTATI I DISKUSIJA

U toku istraživanja identifikovana je 101 studija, od kojih je u ovom radu prikazano 7 najreprezentativnijih sa ciljem prikazivanja off-label primene lekova u različitim terapijskim grupama: kardiološki, respiratorni, antialergijski lekovi, antibiotici, onkološki lekovi i analgetici.

U istraživanju sprovedenom na odeljenju Pedijatrijske kardiologije na Univerzitetnoj dečijoj bolnici u Beogradu učestvovalo je 544 pacijenta i obuhvaćeno je 2037 receptata, sa 102 različita leka, od kojih je 41% bilo registrovanih lekova, 11% neregistrovanih i 47% lekova propisanih koji su primenjeni off-label. Lekovi su off-label propisivani: zbog uzrasta 21% i zbog drugačije doze 26%. Najveći broj neregistrovanih i off-label lekova (72%) je propisivano deci uzrasta između 2-11 godina. Kaptopril je jedini registrovan ACE inhibitor za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji i jedan je od najviše propisanih lekova u ovoj studiji, s tim što je jedna trećina receptata bila propisana off-label, a u vezi sa dozom katopila [17].

U nacionalnoj kohortnoj studiji sprovedenoj u Italiji, u periodu 200.2-2006. godine analizirani su medicinski kartoni dece mlađe od 14 godina i ispitivan je stepen propisivanja lekova koji pripadaju ATC kodu R03 - β (beta) mimetici, inhalacioni glukokortikoidi, inhalacioni antiholinergici,

kombinovane formulacije, antialergijski lekovi, ksantini i antagonisti leukotrijenskih receptora. 90% R03 receptata su obuhvatali 11 aktivnih supstanci ili kombinacija. Inhalacioni glukokortikoidi su najviše propisivani off-label, pri čemu je 19% bilo u pogledu godina, a 56% u pogledu indikacije za primenu. Najveći broj off-label lekova je bio kod dece mlađe od 2 godine [18]. U kohortnoj studiji, sprovedenoj u Holandiji, najveći broj propisanih lekova - off-label i neregistrovanih je takođe bio najveći u grupi dece starosti od 1 meseca do 2 godine. Jednogodišnji kumulativni rizik off-label i neregistrovanih lekova je 45%, među decom sa najmanje jednim receptom za respiratorni lek [19].

U prospektivnoj studiji, koja je trajala od februara do marta 2000. godine, na Dečijoj klinici u Velikoj Britaniji, na odeljenjima intenzivne nege, analgetici koji su se primenjivali kod dece su klasifikovani na one koji se primenjuju u skladu sa dozvolom za lek i one koji se primenjuju off-label, a u skladu sa važećim registrima lekova u Britaniji. Istraživanje je obuhvatilo 715 receptata, od čega je 67% bilo lekova sa dozvolom, propisanih u skladu sa sažetkom karakteristika o leku, a 33% je bilo lekova sa dozvolom, ali propisanih van upotrebne dozvole. Diklofenak, petidin i morfin u najvećem procentu propisivani off-label, dok su lekovi najčešće propisivani off-label u smislu

doze. Visok procenat off-label primene ovog leka, pokazan u ovoj studiji, objašnjava se činjenicom da diklofenak nije odobren za terapiju bola kod dece, ali da se kod odraslih intra- i postoperativno pokazao kao efikasan [20].

U studiji Silva D (2013) pokazano je da su najviše propisivani off-label lekovi nazalni kortikosteroidi, 76% od ukupnog broja lekova propisanih na recept [21], dok je 22% činila off-label primena antihistaminika. U ostalim studijama, off-label primena antihistaminika je varirala između 4,5-43%. Cetirizin, levocetirizin i loratadin su najviše ispitivani u pogledu dugotrajne bezbednosti kod primene u pedijatrijskoj populaciji. Uprkos farmakokinetičkim studijama sprovedenim za antihistaminike nove generacije, nedostaju studije bezbednosti dugotrajne primene kod dece [22].

U istraživanju sprovedenom u tri evropske zemlje, Italiji, Velikoj Britaniji i Grčkoj evaluirana je off-label primena antibiotika, kao najfrekventnije propisivanih lekova deci. Broj propisanih lekova sa neregistrovanom dozom bio je visok u sve tri zemlje na neonatološkim odeljenjima, ali je broj bio značajno veći u Italiji u odnosu na Veliku Britaniju. Antibiotici koji su najčešće propisivani van preporučene doze su aminoglikozidi, konkretno amikacin i gentamicin. Najčešća klinička indikacija za primenu doza van preporučenih opsega je sumnja ili potvrđena dijagnoza sepse, mada je

značajna primena lekova van preporučenih doza u medicinskoj profilaksi bila zastupljenija u Italiji i Grčkoj, u odnosu na Veliku Britaniju. Antibiotici najfrekventnije propisivani van registrovane indikacije su fluorohinoloni u Velikoj Britaniji i ampicilin i gentamicin u Italiji i Grčkoj, dok su najčešće indikacije bile sumnja na sepsu ili dijagnostifikovana sepsa. Na pedijatrijskom odeljenju, antibiotici najčešće propisivani van registrovane doze su amoksicilin-klavulanat u Italiji, cefuroksim u Grčkoj i gentamicin u Velikoj Britaniji. Doze su bile više od preporučenih u Italiji i Grčkoj i manje od preporučenih u Velikoj Britaniji. Najčešće doziranje van registrovanih preporuka su bile indikacije – sepsa, infekcije donjih respiratornih puteva i hiruška profilaksa u sve tri zemlje, bez razlike u prevalenciji. Off-label u smislu doze je bila najzastupljenija u grupi dece starosti 28 dana – 23 meseca [23].

Upotreba antikancerskih lekova je precizno opisana u dozvoli za lek u pogledu tipa ili podtipa tumora i dužine tretmana. Za propisivanje antikancerskih lekova se veruje da se često propisuju van upotrebne dozvole, dok je mali broj studija sproveden, kako bi se dobila realno stanje. Prospektivne studije, sprovedene između 1990. i 2002. godine, ukazale su na proporciju off-label primene lekova kod dece i kod odraslih. Većina off-label lekova je za bila za palijativnu negu pacijenata, neki su bili u vezi sa boljim kliničkim efektom i u terapiji specifičnih tumora, bili su deo standardne terapije [24].

Tabela 1: Tabelarni prikaz studija koje su tema ovog rada

Autori/ časopis/ godina	Studija	Cilj	Metoda	Rezultati
Bajcetic et al./Eur J Clin Pharmacol/ 2005 91	Off label i neregistrovani lekovi u pedijatrijskoj kardiologiji	Obim i priroda propisivanja lekova off label u pedijatrijskoj kardiologiji, kod hospitalizovanih pacijenata	Prospektivna studija; kartoni pacijenata	Problem off label i neregistrovanih lekova je u skladu sa nedostatkom adekvatnih formulacija na globalnom nivou
Jong, Eland et al./ Eur Respir J/2004	Neregistrovani i off label respiratorni lekovi koji se propisuju pedijatrijskoj populaciji	Neregistrovani i off label respiratorni lekovi koji se propisuju deci, Holandija	Kohortna, nacionalna studija; podaci su prikupljeni iz kompjuterizovane baze medicinskih kartona dece	Veliki procenat respiratornih lekova koji se propisuju deci su neregistrovani ili registrovani ali propisani off label
Baiardi et al./Acta Paediatrica/ 2009	Primena leka u skladu sa dozvolom za lek i off label primena respiratornih lekova u pedijatrijskoj populaciji u Italiji	Da se odredi stepen propisivanja respiratornih lekova (ATC sifra: R03) u Italiji i da se proceni obim primene off label lekova, a vezano za dozu ili indikaciju	Kohortna studija	Postoji potreba za sprovođenjem kliničkih studija, sa ciljem povećanja trenutnog znanja o registrovanim lekovima i da izvrši revizija procesa registrovanja i regulatronih procedura kako bi se smanjila off label upotreba lekova
Conroy et al /Paediatric Anaesthesia/ 2001	Upotreba off label i neregistrovanih analgetika u menadzmentu terapije bola u pedijatriji	Dokumentovati incidencu i prirodu upotrebe neregistrovanih i off label analgetika kod dece	Prospektivna studija; kao alat je korišćen upitnik	67% lekova je bilo registrovani; 33% je registrovano, ali primena je off label; u studiji nije identifikovana primena neregistrovanih lekova
Silva et al./ WAO Journal/ 2014	Propisivanje off label lekova u terapiji alergijskih bolesti kod dece	Pregled literature koji je za cilj imao da opiše i prodiskutuje off label upotrebu lekova u terapiji i kontroli alergijskih lekova kod dece	Pregledni rad	Postoji potreba za novim predlogom kako bi se istakao prioritet za pedijatrijska klinička istraživanja, koja bi mogla da ispune sve potrebe pedijatrijske populacije, pogotovo u oblasti alergije i respiratornih bolesti
Porto et al./Eur J Clin Pharmacol/ 2010	Upotreba antibiotika off label u tri evropske zemlje kod dece	Cilj je bio da se evaluiira off label upotreba antibiotika u tri evropske zemlje – Velika Britanija, Italija i Grčka	Recepti za antibiotike su evaluirani za sve hospitalizovane pacijente na neonatološkom odeljenju intenzivne nege: 2 bolnice u Velikoj Britaniji, jedne bolnice u Italiji i jedne bolnice u Grčkoj	Off label primena lekova je uglavnom vezana za dozu ili indikaciju, retko za godine. jedini antibiotici koji su identifikovani da su off label primenjeni, a vezano za godine su: meropenem za neonatuse i hinoloni i linezolid za stariju decu, sto predstavlja prioritet za buduće studije
Leveque/Lancet Oncol/ 2008	Off label primena onkoloških lekova	Obim off label propisivanja onkoloških lekova	Pregled prospektivnih studija u periodu od 1990-2002.	Procenat primene off label lekova kod dece i odraslih 6-33,2%

ZAKLJUČAK

Analizom literature, prevalenca propisivanja off-label i neregistrovanih lekova u pedijatrijskoj populaciji je evidentna i veoma rasprostranjena sa širokim varijacijama zavisno od zemlje i leka u opsegu od 19% do 76% u

proseku oko 30 do 40%. Lekovi propisani za decu treba da budu registrovani za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji i upotrebljeni u skladu sa odobrenim indikacijama za decu, kad god je to moguće. Iako postoje indikacije u kojima upotreba off-label i neregistrovanih lekova ima više koristi od rizika, koji primena tog leka

predstavlja, to dovodi do sve veće primene ovih lekova i kada takva upotreba nije opravdana, odnosno može biti manje efikasna ili štetna. Nedostatak indikacija za primenu kod dece, u odnosu na dozu ili neadekvatna formulacija za pedijatrijsku populaciju može da spreči decu od dobijanja efikasne terapije ili može dovesti do grešaka u putevima primene datog leka. Porast
92
ance off-label primene lekova sugeriše da
.....odavne, regulatorne inicijative nisu dovoljne za poboljšanje upotrebe lekova kod

dece. Aspekti ponašanja i znanja koji se odnose na off-label propisivanje kao i napori na integrisanju dokaza u praksi takođe mora biti ocenjena i konsolidovana kao deo o zajedničkim naporima da se smanje propusti u propisivanju za decu. Potrebno je preduzeti mere za racionalniju upotrebu lekova u pedijatriji koje podrazumevaju kolaboraciju zdravstvenih radnika u cilju obezbeđivanja lekova za decu koji su dokazano efikasni, kvalitetni bezbedni za primenu.

LITERATURA

- Goločorbin-Kon S. i dr. Lekovi u prometu 2014. Novi Sad: OrtoMedics
- Bajčetić M, Uzelac Vidonja T. Raspoloživost, efikasnost i kvalitet lekova u pedijatriji, Arhiv za farmaciju 2012, 62: 279-87.
- Krajnović D, Arsić J. Etička pitanja u pedijatrijskim kliničkim studijama: izazovi i problemi kod pacijenata sa retkim bolestima. JAHR 2014; 10: 277-89.
- Krajnović D. Etički i društveni aspekti u vezi sa retkim bolestima. U: Drezgić R, Radinković Ž, Krstić P (ured.) Horizont bioetike: moral u doba tehničke reprodukcije života, Beograd: Univerzitet u Beogradu-Institut za filozofiju i društvenu teoriju 2012: 231-52.
- Mandić I, Krajnović D. Talidomidska tragedija - lekcija iz prošlosti. Timočki medicinski glasnik 2009;34(2):126-34.
- Riedel C, Lehmann B, Broich K, Sudhop T. Improving drug licensing for children and adolescents: position paper from the More Medicines for Minors Symposium 8 June 2015 in Bonn. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2016; 59:1587-92.
- Coté CJ, Kauffman RE, Troendle GJ, Lambert GH. Is the "therapeutic orphan" about to be adopted? Pediatrics. 1996; 98:118-23.
- Rocchi F, Tomasi P. The development of medicines for children. Part of a series on Pediatric Pharmacology, guest edited by Gianvincenzo Zuccotti, Emilio Clementi, and Massimo Molteni. Pharmacol Res. 2011; 64:169-75.
- Ufer M, Rane A, Karlsson Å, Kimland E, Bergman U. Widespread off-label prescribing of topical but not systemic drugs for 350,000 paediatric outpatients in Stockholm. Eur J Clin Pharmacol. 2003; 58:779-83.
- Nahata MC. New regulations for pediatric labeling of prescription drugs. Ann Pharmacother. 1996; 30:1032-3.
- Suydam LA, Kubic MJ. FDA's implementation of FDAMA: an interim balance sheet. Food Drug Law J. 2001; 56:131-5.
- Ward RM, Kauffman R. Future of pediatric therapeutics: reauthorization of BPCA and PREA. Clin Pharmacol Ther. 2007; 81:477-9.
- Fain K, Daubresse M, Alexander GC. The Food and Drug Administration Amendments Act and postmarketing commitments. JAMA. 2013; 310:202-4.
- Hoppu K, Anabwani G, Garcia-Bournissen F, Gazarian M, Kearns GL, Nakamura H. et al. The status of paediatric medicines initiatives around the world—what has happened and what has not? Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68:1-10.
- Corny J, Lebel D, Bailey B, Bussières JF. Unlicensed and off-label drug use in children before and after pediatric governmental initiatives. J Pediatr Pharmacol Ther. 2015; 20:316-28.
- Dijkers, M., Introducing GRADE: a systematic approach to rating evidence in systematic reviews and to guideline development. KT Update (1)5. Austin, TX: SEDL, Center on Knowledge Translation for Disability and Rehabilitation Research, 2013. Available from: http://www.ktdrr.org/products/update/v1n5/dijkers_grade_ktupdatev1n5.pdf
- Bajcetić M, Jelisavcic M, Mitrovic J, Divac N, Simeunovic S, Samardzic R. et al. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology, Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 775-9.
- Jong G.W. T, Eland I.A, Sturkenboom M.C.J.M, van den Anker J.N, Stricker B.H.C. Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children, Eur Respir J 2004; 23: 310-3.
- Baiardi P, Ceci A, Felisi M, Cantarutti L, Giroto S, Sturkenboom M. et al. In-label and off-label use of respiratory drugs in the Italian paediatric population, Acta Paediatrica 2010; 99: 544-9.
- Conroy S, Peden V. Unlicensed and off label analgesic use in paediatric pain management, Paediatric Anaesthesia 2001, 11: 431-6.
- Morais-Almeida, M., & Cabral, A. J., Off-label prescribing for allergic diseases in pre-school children. Allergologia et Immunopathologia 2014; 42(4): 342-7. doi:10.1016/j.aller.2013.02.011
- Silva D, Ansotegui I, Morais-Almeida M. Off-label prescribing for allergic diseases in children, World Allergy Organization Journal 2014; 7:4.
- Porta A, Esposito S, Menson E, Spyridis N, Tsolia M, Sharland M. et al, Off-label antibiotic use in children in three European countries, Eur J Clin Pharmacol 2010; 66:919-27.
- Dominique L, Off-label use of Anticancer Drugs, Lancet Oncol 2008; 9:1102-07.