

**FARMACI CON EVIDENZA SCIENTIFICA A SUPPORTO DELL'USO IN PEDIATRIA  
PER INDICAZIONI TERAPEUTICHE DIVERSE DA QUELLE AUTORIZZATE**

ATC = M-N (Sistema nervoso e apparato muscolo-scheletrico)

Principio attivo	Usò off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Note
<b>ACTH</b>	Add-on: ESES, S. di Lennox-Gastaut, Gravi encefalopatie epilettiche	ESES. Inutsuka, 2006 Tassinari, 2000 report clinici. Pareri di esperti: Meierkord, 2004 Lennox e encefalopatie: pareri di esperti: Schmidt, 2000, Alvarez, 1998; Arnold, 1996, Pisani, 1989; Yamatogi 1979	Non esistono linee guida per queste rare condizioni cliniche
<b>Aripiprazolo</b>	Trattamento della schizofrenia a partire dall'età di 13 anni.	<u>Findling RL. et al</u> , <i>A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia</i> . Am J Psychiatry. 2008; 165(11): 1432-41.	
	Trattamento, fino a 12 settimane, degli episodi maniacali gravi o moderati nel contesto di una diagnosi del disturbo bipolare di tipo I in pazienti di età a partire dai 10 anni	<u>Findling RL. et al</u> , <i>Aripiprazole for the treatment of pediatric bipolar I disorder: a 30-week, randomized, placebo-controlled study</i> . Bipolar Disord. 2013; 15(2): 138-49.  <u>Findling RL. et al</u> , <i>Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study</i> . J Clin Psychiatry. 2009 ; 70(10): 1441-51.  <u>Tramontina S. et al</u> , <i>Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial</i> . J Clin Psychiatry. 2009; 70(5): 756-64.  <u>Mankoski R. et al</u> , <i>Young mania rating scale line item analysis in pediatric subjects with bipolar disorder treated with aripiprazole in a short-term, double-blind, randomized study</i> . J Child Adolesc Psychopharmacol. 2011; 21(4): 359-64	
	Trattamento a breve termine (fino a 8 settimane) dell'irritabilità in soggetti con disturbi dello spettro autistico che non abbiano risposto in modo efficace a interventi psicologici specifici comportamentali ed educativi o per i quali tali interventi non sono disponibili (≥6 anni).	<u>Robb AS. et al</u> , <i>Safety and tolerability of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder in pediatric subjects (6-17 years old): results from a pooled analysis of 2 studies</i> . Prim Care Companion J Clin Psych. 2011; 13(1): e1-e9.  <u>Marcus RN. et al</u> , <i>Safety and tolerability of</i>	

Principio attivo	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Note
		<p><i>aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder: a 52-week, open-label, multicenter study.</i> J Clin Psychiatry. 2011; 72(9): 1270-6.</p> <p><i>Marcus RN. et al, A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder.</i> J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009; 48(11): 1110-9.</p> <p><i>Owen R. et al, Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder.</i> Pediatrics. 2009; 124(6): 1533-40.</p>	
	Sindrome di Tourette con una compromissione funzionale da moderata a grave (≥6 anni)	<p><i>Yoo HK. et al, A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder.</i> J Clin Psychiatry. 2013; 74(8): e772-80.</p> <p><i>Ghanizadeh A. et al, Aripiprazole versus risperidone for treating children and adolescents with tic disorder: a randomized double-blind clinical trial.</i> Child Psychiatry Hum Dev. 2014; 45(5): 596-603</p> <p><i>Ghanizadeh A. et al, Twice-weekly aripiprazole for treating children and adolescents with tic disorder, a randomized controlled trial.</i> Ann Gen Psychiatry. 2016; 15(1): 21,</p>	
<b>Clobazam</b>	Epilessie gravi farmacoresistenti maggiori di tre anni di età	<p>Studi in aperto Shimizu 2003; Montenegro 2001; Anon 1991; Keene 1990 ; Guberman 1990; Vajda 1985</p> <p>Pareri di esperti: Allen 1983; Gastaut 1979</p>	Nelle LG NICE opzione possibile in add on per il trattamento di vari tipi di crisi o s epilettiche
<b>Clozapina</b>	Psicosi acute e croniche nell'adolescente e nel bambino da un'età di >7 anni	<p><i>°Mattai AK, Treatment of early-onset schizophrenia.</i> Curr Opin Psychiatry. 2010;23(4):304-10; <i>° Vitiello B, et al. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns.</i> Eur Neuropsychopharmacol. 2009;19(9):629-35; <i>°Masi G, Liboni F. Management of schizophrenia in children and adolescents: focus on pharmacotherapy.</i> Drugs. 2011;71(2):179-208</p>	La Clozapina è un "antipsicotico atipico" con una dimostrata efficacia in RCT nel trattamento della schizofrenia nell'adolescente. E' stato pubblicato un solo RCT che ha incluso bambini con età >7 anni. Nelle forme di schizofrenia refrattarie ai trattamenti la clozapina sembra essere più efficace rispetto agli altri antipsicotici. Possibile comparsa di diversi effetti collaterali che vanno monitorati e che a volte richiedono la sospensione del trattamento. L'indicazione all'utilizzo degli antipsicotici atipici e è discussa in letteratura con il richiamo alla necessità di condurre

Principio attivo	Usso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Note
			ulteriori RCT nel bambino (nelle forme di schizofrenia ad insorgenza precoce) e anche nell'adolescente
<b>Colchicina</b>	Profilassi della febbre familiare mediterranea	° <i>Kallinich T, et al.</i> Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. <i>Pediatrics</i> . 2007;119(2):e474-8; ° <i>Lehman TJ, et al.</i> Long-term colchicine therapy of familial Mediterranean fever. <i>J Pediatr</i> 1978;93:876-78 ; ° <i>Majeed HA, et al.</i> Long-term colchicine prophylaxis in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). <i>J Pediatr</i> 1990;116 :997-99; ° <i>Koşan C.</i> Once-daily use of colchicine in children with familial Mediterranean fever. <i>Clin Pediatr (Phila)</i> . 2004;43(7):605-8.	La colchicina è efficace nel 90% dei casi nella prevenzione dei casi di ricorrenza di attacchi di FFM. E' in grado di ridurre anche la complicità temibile della FFM: l'amiloidosi
<b>Diclofenac</b>	Trattamento dell'artrite idiopatica giovanile (>6 mesi); Trattamento del dolore post operatorio (uso orale o rettale, no i.m)		Il problema riguarda l'assenza in Italia di adeguate formulazioni del farmaco per un uso pediatrico
<b>Etosuccimide</b>	Add-on: ESES, Epileptic Negative Myoclonus	ESES: Inutsuka, 2006; Liukkonen, 2010 Lennox: Schmidt, 2005 report clinici in add on Mioclono negativo . Pareri di esperti: Rubboli, 2006 Capovilla 1999; Oguni 1998; Capovilla 2000 report clinici in add on e monoterapia Pareri di esperti: Glauser, 2004	Non esistono linee guida per queste rare condizioni cliniche
<b>Fentanil</b>	Sia per il neonato sia per il bambino: a) Analgesia per procedure, anche di breve durata ; b) Controllo del dolore postoperatorio Sedazione per ventilazione assistita; c) d) Analgesia epidurale	° <i>Walter-Nicolet E,</i> Pain management in newborns: from prevention to treatment. <i>Paediatr Drugs</i> . 2010;12(6):353-65 ; Guideline statement: management of procedure-related pain in children and adolescent. <i>J Paediatr Child Health</i> 2006;42:S1–29; <i>Krauss B, Green SM.</i> Procedural sedation and analgesia in children. <i>Lancet</i> 2006;367:766-8 ; American Academy of Pediatrics, Committee on Psychosocial Aspects of Child Family Health, Task Force on Pain in Infants, Children, and Adolescents. The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents. <i>Pediatrics</i> 2001;108:793–7 .  Graudins A et al. The PICHFORK (Pain in Children Fentanyl or Ketamine) trial: a randomized controlled trial comparing intranasal ketamine and fentanyl for the relief of moderate to severe pain in children with limb injuries. <i>Ann Emerg Med</i> . 2015;65:248-254.  Murphy A Intranasal fentanyl for the management of	Sono stati pubblicati diversi RCT che dimostrano l'efficacia sedativa/analgesica del farmaco somministrato per via nasale con appositi dispositivi
	Analgesia in bambini di età > 1 anno (somministrazione di fentanil per via endonasale).		

Principio attivo	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Note
		<p>acute pain in children. Cochrane Database Syst Rev. 2014</p> <p>Hippard H et al. Postoperative analgesic and behavioral effects of intranasal fentanyl, intravenous morphine, and intramuscular morphine in pediatric patients undergoing bilateral myringotomy and placement of ventilating tubes. <i>Anesth Analg.</i> 2012;115:356-63.</p> <p>Mudd S. Intranasal fentanyl for pain management in children: a systematic review of the literature. <i>J Pediatr Health Care.</i> 2011;25:316-22.</p> <p>Finn M, Harris D. Intranasal fentanyl for analgesia in the paediatric emergency department. <i>Emerg Med J.</i> 2010 ;27:300-1.</p> <p>Cole J, Shepherd M, Young P. Intranasal fentanyl in 1-3-year-olds: a prospective study of the effectiveness of intranasal fentanyl as acute analgesia. <i>Emerg Med Australas.</i> 2009;21:395-400 .</p> <p>Borland ML, Clark LJ, Esson A. Comparative review of the clinical use of intranasal fentanyl versus morphine in a paediatric emergency department. <i>Emerg Med Australas.</i> 2008;20:515-20.</p>	
<b>Indometacina</b>	Chiusura del dotto arterioso pervio (PDA) nei neonati pretermine	<sup>o</sup> Malviya M, et al. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2008 Jan 23;(1):CD003951	Nella PDA esistono numerosi trial randomizzati e revisioni sistematiche sull'uso dell'indometacina che hanno dimostrato l'efficacia nella chiusura del dotto arterioso nei neonati pretermine. Sembra essere parimenti efficace rispetto all'ibuprofene.
<b>Lamotrigina</b>	Monoterapia: > Di 12 anni: sindrome di Janz	Studi in aperto Morris, 2004 Bodenstern-Sachar, 2011 Paereri di esperti: Mantoan 2011; Montouris 2009; Auvin 2008; Verrotti 2006	Considerato di prima scelta nelle LG NICE anche se si specifica che non è autorizzato per questo uso in UK
<b>Levetiracetam</b>	Monoterapia: > Di 12 anni: sindrome di Janz ESES Add-on in Assenze Tipiche	Studi in aperto : Verrotti, 2008 Studi in aperto: Capovilla 2004, Aeby 2005, Atkins 2011 Pareri di esperti: Verrotti 2010, Striano 2008; Montouris, 2009; Di Bonaventura 2005 Pareri di esperti: Mantoan, 2011 Lyseng-	S di Janz: Considerato di prima scelta nelle LG NICE in alternativa al VPA in monoterapia anche se si specifica che è autorizzato solo in add on in questa sindrome in UK ASSENZE: LG NICE: opzione

Principio attivo	Usò off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Note
		Williamson , 2011; Auvin, 2007; Wheless, 2007 ; Verrotti,2006; Di Bonaventura 2005 Sharpe, 2008; Specchio, 2006 ; Specchio 2007; Labate 2006	possibile in add on
<b>Lorazepam</b>	Trattamento dello stato di male epilettico o delle crisi subentranti nel bambino	Lagae L. Clinical practice : The treatment of acute convulsive seizures in children. Eur J Pediatr. 2011 Feb 8. [Epub ahead of print]	Sono stati pubblicati almeno due RCT che hanno dimostrato l'efficacia del lorazepam nel trattamento dello stato convulsivo anche se utilizzato per via nasale con appositi dispositivi Nelle LG NICE considerato opzione di scelta nel trattamento della fase precoce dello SE LG LICE considerato di prima scelta nello SE iniziale
<b>Meloxicam</b>	Trattamento del dolore e/o dello stato infiammatorio nei pazienti >2 anni con artrite idiopatica giovanile intolleranti ad altri FANS		E' stato pubblicato un solo RCT multicentrico. I presunti minori effetti collaterali del meloxicam rispetto ad altri FANS non sono dimostrati. E' possibile la monosomministrazione giornaliera, che non ha chiare evidenze di una maggiore compliance al trattamento in età pediatrica
<b>Midazolam</b>	Trattamento dello stato di male epilettico o delle crisi subentranti > 1 mese di età		Nelle LG NICE opzione possibile nello SE refrattario anche se si specifica che non è autorizzato in UK per l'indicazione
<b>Olanzapina</b>	Schizofrenia e disturbo bipolare nell'adolescente e nel bambino dall'età >7 anni	°McCormack PL. Olanzapine: in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder. CNS Drugs. 2010;24(5):443-52; °Maloney AE, Sikich L. Olanzapine approved for the acute treatment of schizophrenia or manic/mixed episodes associated with bipolar I disorder in adolescent patients. Neuropsychiatr Dis Treat. 2010;6:749-66; °Ardizzone I, et al. Antipsychotic medication in adolescents suffering from schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Psychopharmacol Bull. 2010;43(2):45-66.	L'olanzapina è un "antipsicotico atipico" con una dimostrata efficacia in RCT nel trattamento della schizofrenia nell'adolescente e nel disturbo bipolare ad insorgenza precoce. L'efficacia del farmaco nelle forme di schizofrenia ad insorgenza precoce (quelle del bambino) è limitata. Possibile comparsa di diversi effetti collaterali che vanno monitorati e che a volte richiedono la sospensione del trattamento. L'indicazione all'utilizzo degli antipsicotici atipici è discussa in letteratura con il richiamo alla necessità di condurre ulteriori RCT nel bambino (nelle forme di schizofrenia ad insorgenza precoce) e anche nell'adolescente
<b>Ossicodone</b>	Trattamento del dolore da moderato a severo	°Ali S, et al Pain management of musculoskeletal injuries in children: current state and future	

Principio attivo	Usso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Note
		directions. <i>Pediatr Emerg Care</i> 2010;26(7):518-24	
<b>Pimozide</b>	Sindrome di Tourette con compromissione funzionale da moderata a grave (≥12 anni)	<p><u>Shapiro E. et al</u>, <i>Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome</i>. <i>Arch Gen Psychiatry</i>. 1989; 46: 722-730.</p> <p><u>Sallee FR. et al</u>, <i>Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder</i>. <i>Am J Psychiatry</i>.1997; 154: 1057-1062.</p> <p><u>Bruggeman R. et al</u>, <i>Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallel-group study</i>. <i>J Clin Psychiatry</i>. 2001; 62(1): 50-6.</p> <p><u>Gilbert DL. et al</u>, <i>Tic reduction with risperidone versus pimozide in a randomized, double-blind, crossover trial</i>. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i>. 2004; 43(2): 206-14.</p>	
<b>Quetiapina</b>	Schizofrenia, disturbo bipolare, nell'adolescente (dai 12 anni)	Vedasi Clozapina	La Quetiapina è un "antipsicotico atipico" con una dimostrata efficacia in pochi RCT (prodotti dallo stesso gruppo) nel trattamento della schizofrenia e nel disturbo bipolare ad insorgenza precoce nell'adolescente. Nei RCT non sono stati reclutati pazienti in età pediatrica. L'indicazione all'utilizzo degli antipsicotici atipici è discussa in letteratura con il richiamo alla necessità di condurre ulteriori RCT nel bambino (nelle forme di schizofrenia ad insorgenza precoce) e anche nell'adolescente
<b>Risperidone</b>	Trattamento a breve termine di problemi comportamentali di grado moderato o grave quali irritabilità e aggressività in soggetti (≥5 anni) con disturbi dello spettro autistico che non abbiano risposto in modo efficace a interventi psicologici specifici comportamentali ed educativi o per i quali tali interventi non sono disponibili	<p><u>Nagaraj R. et al</u>, <i>Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study</i>. <i>J Child Neurology</i>. 2006; 21(6): 450-5</p> <p><u>McCraken JT. et al</u>, <i>Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems</i>. <i>NEngl J Med</i>. 2002; 347(5): 314-21</p> <p><u>Troost PW. et al</u>, <i>Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo</i></p>	

Principio attivo	Usò off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Note
		<p><i>discontinuation study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005; 44: 1137-44.</i></p> <p><i>Shea S. et al, Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. Pediatrics. 2004; 114: e634-e641.</i></p> <p><i>Pandina GJ. et al, Risperidone improves behavioral symptoms in children with autism in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Autism Dev Disord. 2007 ; 37(2): 367- 73.</i></p> <p><i>Miral S. et al, Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD: a randomized, controlled, double-blind trial. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2008; 17(1): 1-8.</i></p>	
	Sindrome di Tourette con compromissione funzionale da moderata a grave (≥7 anni)	<p><i>Scahill L. et al, A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. Neurology. 2003; 60(7): 1130-5.</i></p> <p><i>Gilbert DL. et al, Tic reduction with risperidone versus pimozide in a randomized, double-blind, crossover trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2004; 43(2): 206-14.</i></p> <p><i>Bruggeman R. et al, Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallel-group study. J Clin Psychiatry .2001; 62(1): 50-6.</i></p> <p><i>Gaffney GR. et al, Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2002; 41(3): 330-6.</i></p>	
	Add-on al metilfenidato in soggetti (≥7 anni) ADHD e disturbo oppositivo-provocatorio, o aggressività che non abbiano risposto in modo efficace al solo trattamento con metilfenidato	<p><i>Aman MG. et al, What does risperidone add to parent training and stimulant for severe aggression in child attention-deficit/ hyperactivity disorder? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2014; 53: 47–60.</i></p> <p><i>Farmer CA. et al, Risperidone added to psychostimulant in children with severe aggression and attention-deficit/ hyperactivity disorder: lack of effect on attention and short-term memory. J Child</i></p>	

Principio attivo	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Note
		<p>Adolesc Psychopharmacol. 2017; 27: 2 (117-124).</p> <p><i>Findling RL, et al. The treatment of severe childhood aggression study: 12 weeks of extended, blinded treatment in clinical responders. J Child Adolesc Psychopharmacol 2017; 27: 1 (52-65).</i></p> <p><i>Jahangard L, et al. Children with ADHD and symptoms of oppositional defiant disorder improved in behavior when treated with methylphenidate and adjuvant risperidone, though weight gain was also observed. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Psychiatry Res. 2017; 251: 182-191.</i></p>	
<b>Rufinamide</b>	Add on in gravi encefalopatie epilettiche > 4 anni	Studi in aperto, terapia aggiuntiva Coppola, 2011. Pareri di esperti : Coppola 2011	
<b>Sumatriptan</b>	Trattamento della crisi di emicrania	<p><sup>o</sup><i>Eiland LS, Hunt MO. The use of triptans for pediatric migraines. Paediatr Drugs. 2010;12(6):379-89;</i> <sup>o</sup><i>Barnes N, et al. Migraine headache in children. Clin Evid. 2006;(15):469-75</i></p> <p><sup>o</sup><i>Lewis D, et al. American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee; Practice Committee of the Child Neurology Society.</i></p> <p>Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. <i>Neurology. 2004;63(12):2215-24</i></p>	L'uso del sumatriptan è raccomandato nei casi che non rispondano alla terapia convenzionale della crisi di emicrania che prevede l'uso del paracetamolo o dell'ibuprofene. Nelle LG dell'American Accademy of Neurology viene consigliato l'utilizzo della formulazione per via nasale a partire dai 12 anni di età.
<b>Topiramato</b>	Assenze tipiche farmacoresistenti	Studi clinici: Cross 2002 Pareri di esperti: Ormrod 2001, Cross 2004	Opzione considerata possibile nelle LG NICE. Si specifica che il suo uso non è autorizzato in UK per questa condizione.
<b>Tossina botulinica A</b>	Trattamento del blefarospasmo, spasmo emifacciale, torcicollo spasmodico, spasticità dovuta a paralisi cerebrale; Scialorrea da cause diverse; Trattamento sintomatico del morbo di Hirschsprung	<p><sup>o</sup><i>Tilton A, Pharmacologic treatment of spasticity in children. Semin Pediatr Neurol. 2010;17(4):261-7;</i> <sup>o</sup><i>Vaile L, Finlay F. Is injection of botulinum toxin type A effective in the treatment of drooling in children with cerebral palsy? Arch Dis Child. 2006;91(10):862-3;</i> <sup>o</sup><i>Patrus B, et al. Intrasphincteric botulinum toxin decreases the rate of hospitalization for postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease. J Pediatr Surg. 2011;46(1):184-7</i></p>	
<b>Tramadolo</b>	Dolore moderato-severo. Dolore post-operatorio	<sup>o</sup> <i>Bozkurt P. Use of tramadol in children. Paediatr Anaesth. 2005;15(12):1041-7.</i>	Diversi RCT condotti in pazienti in età pediatrica hanno dimostrato l'efficacia ed il profilo di sicurezza



Principio attivo	Uso off-label che si vuole autorizzare	Evidenze a sostegno del bisogno terapeutico	Note
			nel controllo del dolore con un uso per via orale, e.v. e epidurale (nel dolore post-operatorio)
<b>Zonisamide</b>	Gravi encefalopatie epilettiche > 4 anni in add on Assenze tipiche farmacoresistenti	Kelemen, 2011 studio in aperto, casistiche cliniche Pareri di esperti: Arzimanoglou 2006 Studio clinico: Marinas, 2009	Non esistono linee guida per queste rare condizioni cliniche Opzione possibile nelle LG NICE. Si specifica che il suo uso non è autorizzato in UK per questa condizione.