

# Prescripción de medicamentos bajo condiciones no autorizadas en su ficha técnica en endocrinología pediátrica

## Prescribing a drug off-label, in Pediatric Endocrinology

Gertrudis Martí-Aromir<sup>1</sup>, Pilar Terradas-Mercader<sup>2</sup>, M. Victoria Borrás-Pérez<sup>3</sup>, Elizabeth Blarduni-Cardón<sup>4</sup>, Lidia Castro-Feijóo<sup>5</sup>, María Chueca-Guindulain<sup>6</sup>, Ignacio Díez-López<sup>7</sup>, M. Teresa Muñoz-Calvo<sup>8</sup>, Isolina Riaño-Galán<sup>9</sup>, M. Ángeles Donoso-Sanz<sup>10</sup>, Grupo de Ética de la SEEP

<sup>1</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital de Nens de Barcelona. Barcelona

<sup>2</sup>Endocrinología Pediátrica. Pius Hospital de Valls. Tarragona

<sup>3</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital General de Granollers. Barcelona

<sup>4</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital de Zumarraga. Guipuzkoa

<sup>5</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña

<sup>6</sup>Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Navarra

<sup>7</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Álava. Vitoria-Gasteiz, Álava

<sup>8</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

<sup>9</sup>Endocrinología Pediátrica. Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Central de Asturias. Avilés, Asturias

<sup>10</sup>Coordinadora del grupo de ética de la SEEP. Servicio de Endocrinología Pediátrica. Universitario del Henares. Coslada, Madrid

### Resumen

La frecuente utilización en la especialidad de Endocrinología Pediátrica de medicación fuera de ficha técnica nos ha llevado a realizar una revisión sobre este tema. Los objetivos de esta revisión son: definir qué es un "medicamento utilizado fuera de ficha técnica", revisar la legislación actual respecto a estos medicamentos y elaborar un listado actualizado de los fármacos más habituales utilizados en Endocrinología Pediátrica fuera de indicación en su ficha técnica. Para ello se ha realizado una revisión de la literatura, se ha consultado el BOE (Boletín Oficial del Estado), la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), CM-AEP (Comité de Medicamentos de la Sociedad Española de Pe-

diatría) y se han usado fuentes como Pediamecum. El resultado es una actualización de la normativa respecto al tema y un listado de medicamentos más usados en esta especialidad detallando su uso fuera de ficha técnica. Creemos importante el conocimiento de este tipo de prescripción y su normativa con la finalidad de ejercer una buena praxis médica.

**Palabras clave:** *Uso de medicamentos, prescripción fuera de ficha técnica, legislación de medicamentos, Endocrinología Pediátrica, BOE, pediamecum*

### Abstract

The increase in prescribing or using a drug outside the scope of the drug's officially approved label (off-label use) in Pediatric Endocrinology has led us to review this topic. The aims of this review are: to define what off-label is, to check the current legislation with regard to these drugs and to prepare an updated list of the drugs we more frequent use in Pediatric Endocrinology. We have reviewed the literature, the BOE (Boletín Oficial del Estado), The AEMPs

### Correspondencia:

Gertrudis Martí-Aromir  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital de Nens de Barcelona  
Passeig de la Bonanova 36 2-1, 08022, Barcelona  
Tel: 656670985  
E-mail: gertrudismarti@gmail.com  
E-mail: pterradas@piushospital.cat

(Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), CM-AEP (Comité de Medicamentos de la Sociedad Española de Pediatría) and sources as the *Pediamécum*. The result is an update of the regulations and a list of the drugs which are most used in our speciality so as to highlight the use of off-label prescriptions. We believe the knowledge of these concepts and their laws to be important in order to exercise good medical practise.

**Key Words:** *Off-Label use, Off- Label Prescribing, Pediatric Endocrinology*

Durante la práctica clínica habitual, dentro de la especialidad de Endocrinología Pediátrica, existen situaciones que obligan a conocer el estado actual de las indicaciones aceptadas en ficha técnica de los medicamentos a prescribir.

Se ha elaborado un documento que nos ayude a conocer la normativa, de obligado cumplimiento, respecto al uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, así como conocer los medicamentos que de forma habitual se prescriben en esta situación en Endocrinología Pediátrica.

El objetivo de esta revisión es:

1. Definir qué es un “medicamento utilizado fuera de ficha técnica”.
2. Dar a conocer la legislación actual respecto a estos medicamentos.
3. Aportar un listado actualizado (Tabla 1) de los fármacos más habituales utilizados fuera de indicación en su ficha técnica en la Endocrinología Pediátrica.

Los “medicamentos utilizados fuera de ficha técnica” son fármacos aprobados para su uso en nuestro país, pero que se prescriben en situaciones diferentes a las aprobadas.

Aunque se utilicen en situaciones distintas a las aprobadas, su uso se apoya en el conocimiento científico.

El Real Decreto 1015/2009 regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (Boletín Oficial del Estado número 174 de lunes 20 de Julio de 2009) y supone una modificación en aspectos relacionados con el uso de medicamentos en el sistema sanitario español, especialmente en la aplicación del Capítulo III, en el “Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas”, tanto en los conceptos como en requerimientos<sup>(1)</sup>.

Estas situaciones especiales incluyen:

1. El uso compasivo de medicamentos en investigación.
2. El uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas.
3. El acceso de medicamentos no autorizados en España.

A su vez, el Real Decreto se adapta a la normativa europea (Reglamento N° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo).

Así, el uso de fármacos en condiciones diferentes a las autorizadas implica una excepción a la norma, pero no un uso infrecuente, pudiendo resultar beneficioso, sin efecto o dañino dependiendo de la información disponible de ese medicamento<sup>(2,3)</sup>.

El hecho de que un medicamento no esté aún aprobado para uso pediátrico no significa que esté contraindicado o desaprobado, solamente significa que no hay datos suficientes, o no se han valorado, para validar su uso en situaciones o edades particulares<sup>(4,5)</sup>. Ello podría crear un conflicto ético en los clínicos si se priva al paciente de sus supuestos beneficios<sup>(6)</sup>. En estos casos el hecho de administrar un medicamento en esas circunstancias obliga a prescribir fuera de su uso descrito en la ficha técnica (respecto a dosis, grupo de edad, vía de administración, indicación diferente)<sup>(7,8)</sup>.

Dentro del Marco de la Unión Europea se han desarrollado redes de excelencia internacionales, como *Task-force in Europe for Drug Development for the Young* (TEDDY), que han asesorado y documentado a la Agencia Europea de Medicamentos (AEMPs) respecto al uso de medicamentos pediátricos<sup>(9,10,11)</sup>.

En España se creó el Comité de Medicamentos de la AEP (CM-AEP) desde el que se promueve adecuar el uso de medicamentos para niños en nuestro país. Desde diciembre 2012 dicho Comité inauguró el *Pediamécum*<sup>(12)</sup>, base de datos on-line de medicamentos de uso pediátrico que también recoge los fármacos utilizados en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica<sup>(13,14,15,16)</sup>.

Los motivos más frecuentes para no incluir una determinada indicación de un fármaco en su ficha técnica son<sup>(17)</sup>:

- El ritmo de crecimiento científico que precede a los trámites necesarios para incorporarlos en su ficha técnica.
- La dificultad en realizar ensayos clínicos en menores que se refleja en la falta de indicación pediátrica de la que carecen muchos de ellos.

**Tabla 1.** Fármacos más habituales utilizados en Endocrinología Pediátrica fuera de indicación de su ficha técnica.

Principio activo	Indicación fuera de ficha técnica
Acetato medroxiprogesterona	£ 12 años
Acetato de Ciproterona	£ 18 años
Alendronato	£ 18 años
Biguanidas	< 10 años
Buselerín	<18 años
Cabergolina	< 16 años
Ciproheptadina	< 2 años
Clonidina	< 18 años
Dexametasona	Tratamiento prenatal hiperplasia suprarrenal congénita/ Hirsutismo/ Sd Cushing
Espironolactona	Hirsutismo
Estatinas	Atorvastatina < 10 años Fluvastatina < 9 años Pravastatina < 8 años Rosuvastatina < 6 años
Estradiol	< 18 años
Ezetimiba (inhibición de la absorción de colesterol)	< 6 años 6-18 años consultar excepciones en ficha técnica.
Fludrocortisona	E. de Addison, insuficiencia suprarrenal, HSC pérdida salina
Flutamida	Hirsutismo por hiperandrogenismo
Glucagón	Hiperinsulinismo congénito Hipoglicemias durante procesos intercurrentes DM 1 Hipoglicemia neonatal sin respuesta a tratamiento rutinario
Gonadotrofina coriónica	Criptorquidia < 18 años.
Hidrocortisona	Hipoglicemia refractaria a glucosa ev
Hormona de crecimiento (GH)	Talla baja idiopática PEG < 4 años Sd. Silver Russel Haploinsuficiencia del cromosoma X no SHOX Uso con dosis suprafisiológicas en Sd de Turner, Prader Willi, PEG, déficit GH Niños con resistencia parcial a la GH
Insulinas	Aspart (Novorapid®) < 1 año. Aspart –Protamina (Novomix®) < 10 años. Determir (Levemir®) < 1 año. Degludec (Tresiba®) < 1año. Glargina (Lantus®, Abasaglar®) < 2 años. Glulisina (Apidra®) < 6 años.
Mecasermina	< 2 años (Increlex®)
Metformina	< 10 años
Metimazol	< 3 años
Octreótido	Hipoglicemia por hiperinsulinismo
Orlistat	< 18 años
Pamidronato	< 18 años
Propiltiouracilo	Niños
Resinas de intercambio de iones (Colestiramina)	< 6 años
Sulfonilureas	< 18 años
Tamoxifeno	Ginecomastia puberal e inducida por drogas Displasia fibrosa poliostótica
Testosterona (enantato y tópica)	< 18 años

El Real Decreto 1015/2009 incluye los siguientes puntos:

1. La utilización de medicamentos fuera de ficha técnica tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente.
2. El médico deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente/tutores de los posibles beneficios y riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento.
3. El médico deberá valorar si el menor tiene edad y madurez para dar su consentimiento y comprender los efectos beneficiosos y posibles efectos adversos de la medicación.
4. El médico siempre deberá respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación y el protocolo asistencial del Centro Sanitario

Se ha elaborado un listado (Tabla 1) tras consultar en la AEMPS las fichas técnicas de los fármacos recomendados para las distintas patologías revisadas en enero 2017. Dada la constante actualización de fichas técnicas aconsejamos revalorar de forma frecuente los cambios que se pudieran generar.

En conclusión, el Endocrinólogo Pediatra tiene el deber ético de informar a los padres o tutores legales sobre el uso de un medicamento fuera de ficha técnica siempre bajo la luz de los conocimientos científicos y la práctica clínica existente. Dicho uso siempre debe quedar reflejado en la historia clínica tras el consentimiento de los padres o tutores legales, al menos de forma verbal.

El uso fuera de ficha técnica de un fármaco es legal, pero queda fuera de las garantías de las Agencias de Medicamentos y, en caso de reclamaciones, fuera de la responsabilidad de las compañías farmacéuticas. También hemos de conocer la obligación de notificar cualquier reacción adversa a medicamentos <sup>(18,19)</sup>.

### Conceptos clave

1. Denominamos “uso fuera de indicación”, “off label use” a la prescripción de un fármaco del cual se desconoce dosis, eficacia y seguridad.
2. En la práctica clínica los medicamentos no indicados para la población Pediátrica en ocasiones se han de administrar para beneficio del paciente asumiendo una serie de desconocimientos.

3. El Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, priorizando siempre el beneficio del paciente y la sociedad.
4. Es nuestra obligación consultar las fichas técnicas de cada fármaco con el objetivo de conocer las situaciones de uso fuera de indicación.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

### Referencias Bibliográficas

1. Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del estado número 174 de lunes 20 de julio del 2009. <https://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf> (accessed 01 March 2017).
2. Kelly Benjamin D, Brian Smith P, Dianne Murphy M et al. Peer –Reviewed publication of clinical trials completed for Pediatric Exclusivity. JAMA. 2006 September 13; 296 (10): 1266-1273. Doi: <https://dx.doi.org/10.1001/jama.296.10.1266>.
3. Magalhaes J, Teixeira Rodrigues A, Roque F, Figueiras A, Falcao A, Herdeiro MT. Use of off-label unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol 2015 Jan; 71(1):1-13. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00228-014-1768-9>.
4. Laughon M.M, Benjamin D, Mechanism to provide safe and effective drugs for children. www. Pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-1585.doi: <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-1585>. (accessed 01 March 2017).
5. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off –label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. Expert Opin Drug Saf. 2006;5(5):703-18.
6. Delgado O, Puigventós F, Clópés A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. Farm Hosp. 2009; 33 (5): 237-9.
7. Bellis J R, Kirkham J J, Thiesen S Et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. <http://>

- www.biomedcentral.com/1741-7015/11/238. (accessed 01 March 2017).
8. Wharton GT, Murphy MD, Avant D, Goldsmith JV, Chai G, Rodríguez MJ. Impact of Pediatric exclusivity on drug labeling and demonstrations of efficacy. *Pediatrics* 2014 Aug;134 (2):e512-8. doi: <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-2987>.
  9. Piñeiro Pérez R, Ruiz Antorán M.B, Avedaño Solá C, Román Riechmann E, Cabrera García L, Cilleruelo Ortega M.J et al. Conocimiento sobre el uso de fármacos off-label en Pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013 (estudio OL-PED). *An Pediatr (Barc)* 2014; 81 (1): 16-21.
  10. Rocchi F, Paolucci P, Ceci A, Rossi P. The European paediatric legislation: Benefits and perspectives. *Ital J Pediatr*. 2010 Aug 17;36:56. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/1824-7288-36-56>.
  11. Mellado Peña MJ, Piñeiro Pérez R, Medina Claros AF, Ceci A. Utilidad, implementación e impacto de la Red TEDDY en Europa. *Farm Hosp* 2012;36:109-10.
  12. Pediamécum. Disponible en: <http://www.pediamecum.es> (accessed 01 March 2017).
  13. Medina Claros AF, Mellado Peña MJ, Baquero Artigao F. Bases para el uso clínico de fármacos en niños. Situación actual de uso de fármacos Pediátricos en España. *An Pediatr Contin*. 2008; 6: 380-4.
  14. Morales-Carpi C, Julve Chover N, Carpi Lobatón R, Estañ L, Rubio E, Lurbe E y cols. Medicamentos utilizados en Pediatría extrahospitalaria: ¿Disponemos de información suficiente? *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(5):439-46.
  15. Danés Carreras I, Vallano Ferranz A, de la Cruz Sugrañes G, Juárez Jiménez JC, Arnau de Bolós JM. Utilización de medicamentos y condiciones de uso recomendadas en Pediatría. *An Esp Pediatr*. 2002; 57: 414-9.
  16. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (CM-AEP). (Consultado enero 16). Disponible en: <http://www.aeped.es/c-medicamentos> (accessed 01 March 2017).
  17. García- Sabina A, Rabanal Rey R y Martínez-Pacheco R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. *Farm Hosp*. 2011; 35 (5): 264-77.
  18. Notificación electrónica de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por los profesionales sanitarios. Sistema Español de farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (SEFV-H) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Disponible en: <http://www.notificaram.es/> (accessed 01 March 2017)
  19. Acceso a medicamentos en situaciones especiales. Agencia Española De Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible: <http://aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/Home.htm>. (accessed 01 March 2017).