

30

ASPECTOS LEGALES DEL USO DE FÁRMACOS EN NIÑOS

Cecilia Martínez Fernández-Llamazares

Seguridad asociada al uso de fármacos en niños	621	Repaso a la bibliografía: los "usos compasivos"	
Marco legislativo	623	en números	630
Reglamento pediátrico	624	Papel del farmacéutico pediátrico en la investigación	
Evolución conceptual: del "uso compasivo" al "uso en condiciones diferentes a las autorizadas"	626	y el uso compasivo de fármacos	632
		Bibliografía	633

SEGURIDAD ASOCIADA AL USO DE FÁRMACOS EN NIÑOS

El crecimiento y desarrollo constantes en la edad pediátrica marcan las especiales características que tiene el uso de fármacos en los niños (1):

- Los medicamentos pueden alterar, detener y/o retrasar el crecimiento en la infancia.
 - Los rápidos cambios de masa, forma y composición corporales constituyen un desafío para conseguir la dosificación adecuada.
 - Existen pocos o muy limitados datos sobre reacciones adversas a medicamentos extraídos de ensayos clínicos bien diseñados realizados en niños. Además, es muy frecuente que los datos de seguridad se extrapolen de estudios cuyo objetivo primario es obtener datos de eficacia, por lo que sus tamaños muestrales no resultan suficientes para la detección de efectos adversos con bajas incidencias, por debajo de 1/10.000 (2). En muchas ocasiones estas reacciones adversas se consideran infracuantificadas por su difícil captura debido a que en las edades más precoces se debe interpretar su aparición exclusivamente por el lenguaje gestual.
- Ciertas reacciones adversas sólo se observan en la infancia por la maduración, el crecimiento y el desarrollo de los niños. Así, las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas marcan que los desórdenes sean cualitativa y cuantitativamente diferentes de los equivalentes en adultos, lo que puede afectar tanto al beneficio como al riesgo del empleo de los fármacos, con una repercusión final en el balance beneficio/riesgo que en muchos casos puede inclinarse hacia la no utilización de un medicamento en este grupo poblacional. Incluso cabe considerar la especial sensibilidad que presentan los niños por el uso de determinados excipientes.

Hay reacciones adversas con largos períodos de latencia para cuya detección se precisan tiempos de seguimiento muy prolongados (las relacionadas con problemas musculoesqueléticos, del comportamiento, del aparato reproductor, del sistema inmune o con la madurez intelectual) (3). Por otro lado, es preciso conocer que muchos fármacos pueden provocar la aparición de efectos permanentes cuando se emplean durante la denominada "ventana crítica", en el período gestacional. Por último, hay que considerar que los pacientes crónicos tienen mayor probabilidad de sufrir efectos per-

manentes por los tratamientos de larga duración.

La mayor parte de los efectos adversos asociados al uso de fármacos, observados en estudios prospectivos, afecta fundamentalmente a la piel (rash y urticaria) y al sistema gastrointestinal (diarrea, náuseas y vómitos), pero también pueden observarse reacciones sistémicas y otras asociadas con el SNC (1).

Los fármacos más relacionados con la aparición de efectos adversos son los utilizados comúnmente en los pacientes más jóvenes, como vacunas, antibióticos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y productos específicos para procesos catarrales y algunos fármacos para tratar patologías relacionadas con el tracto gastrointestinal y el metabolismo (1).

Los estudios publicados sobre la prevalencia de acontecimientos adversos relacionados con medicamentos (AAM) en la población pediátrica son escasos y con una metodología de detección y definición muy diversa, por lo que los resultados son muy dispares y en muchas ocasiones están infravalorados. Un estudio diseñado para el desarrollo de una herramienta eficaz para la detección de AAM en hospitales pediátricos concluyó que se pueden llegar a producir hasta en un 9,5-11% de los pacientes ingresados, siendo un 22% prevenible (4) y un 12% potencialmente letal (5).

Todo lo anterior hace que sean varias las complicaciones que pueda presentar el uso de fármacos en la edad pediátrica y neonatal que no se pueden obviar:

- Los medicamentos se utilizan en unas condiciones distintas a aquellas para las que fueron inicialmente autorizados en porcentajes que rondan el 50% en la pediatría general, aunque se pueden alcanzar porcentajes hasta del 90% en el área neonatal. Este empleo no autorizado se ha visto que se asocia a la aparición de una mayor tasa de errores en su utilización (6).

- No existe información adecuada respecto a su uso en pediatría ni en las fichas técnicas ni en los prospectos.
- No hay formulaciones galénicas apropiadas para la población pediátrica.
- No existen datos pediátricos respecto a farmacocinética, eficacia y seguridad fundamental en neonatos y niños, pues la población pediátrica resulta especialmente sensible.

Las barreras que han impedido que hasta la fecha se haya llevado a cabo una labor apropiada de investigación sobre el desarrollo de fármacos para pediatría son bien conocidas; entre ellas se encuentran: el coste de realización de los estudios correspondientes, muy elevado teniendo en cuenta el tamaño limitado del mercado al que irán dirigidos esos fármacos, lo cual implica que las compañías farmacéuticas nunca obtienen un retorno de lo invertido; las dificultades para el diseño de los ensayos, como el reducido número de pacientes pediátricos que cumplan los criterios de inclusión y la ausencia de controles adecuados para cada grupo de edad; el tiempo necesario para completar los períodos de estudio contemplados en los protocolos para niños, muy superiores a los de los adultos; los largos procesos de aprobación; los complejos y específicos aspectos éticos que rodean toda investigación en niños; y lograr la obtención de un consentimiento que contemple el balance beneficio/riesgo en pacientes que no pueden darlo por sí mismos.

De esta manera, los ensayos clínicos en pediatría en muchos casos comienzan varios años después de que se hayan probado en adultos (7). Además, para estos ensayos en la mayor parte de los fármacos que se van a emplear en la edad pediátrica no se han llevado a cabo estudios para la optimización de la dosis que se va a utilizar en los rangos de edad incluidos en esta población. Como consecuencia, las dosis inicialmente empleadas a menudo derivan de la escalada de dosis de adulto y su adaptación

según la respuesta clínica (8, 9). Así, esta situación conlleva el riesgo de encontrarse situaciones de aparición de efectos adversos por sobredosificación o casos de ineficacia por infradosificaciones. Para paliarlo, a medida que ha ido aumentando la experiencia clínica de uso de fármacos en niños, han ido apareciendo guías de dosificación que marcan globalmente las pautas empleadas en muchos territorios.

Cuando estos ensayos se van a poner en marcha, en muchos casos los fármacos ya no están bajo patente y por ello los incentivos que el laboratorio farmacéutico podría recibir han caducado. En cualquier caso, hasta ahora se retrasa el acceso a los medicamentos innovadores en pediatría.

En nuestro medio muchos estudios han descrito la mayor susceptibilidad pediátrica a la aparición de errores (10-13); dentro de la pediatría los neonatos y niños, sobre todo menores de 4-5 años, acumulan un mayor número de errores de medicación respecto al valor esperado de acuerdo con el volumen de utilización de medicamentos (14, 15). Por tanto, los niños constituyen un grupo especialmente vulnerable sobre el que hay que extremar la vigilancia para conseguir los mejores resultados terapéuticos al menor riesgo.

Hasta ahora esta situación se paliaba mediante el empleo de fármacos en régimen de uso pasivo, entendido en ese momento como el "empleo de fármacos, en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico, para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas por las autoridades sanitarias, cuando el médico, bajo su responsabilidad, considera indispensable su utilización" (16). Sin embargo, dicha situación ha cambiado desde la publicación del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, que se desarrolla más adelante.

Así, la seguridad en el uso de fármacos en niños es la razón fundamental por la que la legis-

lación ha ido evolucionando y por la que la vigilancia debe ser extrema cuando se trata del empleo de fármacos no indicados en niños.

MARCO LEGISLATIVO

La legislación en materia de investigación y autorización de medicamentos se introdujo para mejorar la seguridad de los humanos que recibían medicinas. Su objetivo, como el de cualquier proceso de autorización, es garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los fármacos antes de su comercialización por parte de la industria farmacéutica (17).

Los cambios legislativos tanto en Europa como en EE. UU. se han producido en respuesta a casos graves de toxicidad por fármacos. Dos de ellos afectaron a recién nacidos (uso de cloranfenicol y consiguiente desarrollo del síndrome del bebé gris) (18) y a fetos en proceso de desarrollo (empleo de la talidomida y la subsiguiente focomelia) (19). Todo ello provocó una sensibilización poblacional global sobre el problema de la ausencia de fármacos adecuadamente autorizados para su utilización en niños.

La legislación sobre investigación pediátrica ha ido evolucionando principalmente a lo largo de la última década, tanto en EE. UU. como en Europa. Fue la propia Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de la Asamblea Mundial de la Salud, órgano supremo de decisión, la que reconoció los riesgos significativos que suponía para la población pediátrica el uso de fármacos no indicados para ella. Dicha Asamblea emitió la resolución WHA60.20 (20), que instaba a los 163 miembros de la OMS al desarrollo de medidas para mejorar la disponibilidad y el acceso de fármacos para niños. En nuestro medio comenzó a regularse en torno a 1997 con la formación de un Comité Europeo para el Registro de Productos Medicinales (CPMP), destinado a la evaluación de fármacos para empleo pediátrico y al desarrollo de la norma que definió inicialmente las condiciones para la realización de ensayos clínicos en niños, así como las necesidades de formulacio-

nes específicas para ellos (21). En 2004 se publicó un Reglamento por el cual se establecieron los incentivos y normas para la investigación de productos medicinales en pediatría (22).

La adopción de la nueva regulación pediátrica implicó varios años de preparación. La discusión sobre los aspectos que debía recoger se basó en la experiencia vivida en EE. UU. tras la implantación de unas medidas similares, aunque no iguales, que tuvo lugar en 1997 y que proveían incentivos por el desarrollo de fármacos para uso pediátrico (23).

En diciembre de 2000 el Parlamento Europeo votó la resolución que verificaba la necesidad de disponer de mejores medicinas para niños en Europa y solicitaba a la Comisión la elaboración de una nueva regulación. Los países miembros consideraron que además esa norma debería tener el más alto rango. Pasados 6 años vio la luz. Desde 2006, con la publicación de este "Reglamento pediátrico", se han producido los mayores avances en la promoción de la investigación en pediatría.

Reglamento pediátrico

Tiene como objetivo facilitar el desarrollo y el acceso a los medicamentos de uso en la población pediátrica, asegurar que los medicamentos utilizados para tratar a la población pediátrica estén sujetos a una investigación ética y de alta calidad y sean autorizados apropiadamente para su empleo en la población pediátrica, estando en todo momento disponible la información relativa al proceso de autorización. Dichos objetivos deben alcanzarse sin someter a la población pediátrica a ensayos clínicos innecesarios ni retrasar la autorización del medicamento para otros grupos de edad de la población (24).

Este Reglamento, que entró en vigor el 26 de enero de 2007, constituye el marco jurídico que ha de permitir aumentar la disponibilidad de medicamentos específicamente diseñados y autorizados para los niños.

Desglosando cada uno de los tres objetivos fundamentales del Reglamento se puede analizar en mayor profundidad las medidas implantadas para lograrlo:

FACILITAR EL DESARROLLO Y EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS DE USO EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

De alguna manera esta medida cambia la forma en la que se desarrollaban los fármacos en pediatría hasta la fecha, llevándolo a cabo incluso en subpoblaciones pediátricas más vulnerables y en las que no se habían probado con anterioridad. De hecho, este Reglamento recoge aspectos éticos que constituyen la razón por la que se crea la posibilidad de obtener una dispensa o una prórroga para el desarrollo de una determinada molécula en un grupo de pacientes en los que es o puede ser dañino o no efectivo cuando no es esperable un beneficio en este grupo de pacientes o cuando la patología que hay que tratar no aparece nunca en la infancia.

El primer punto clave para conseguir este objetivo es el contacto prematuro con la compañía farmacéutica en la etapa de desarrollo del fármaco mediante la exigencia de obtención de una autorización del proceso propuesto para el desarrollo de la nueva molécula, es decir, del denominado Plan de Investigación Pediátrica (PIP), que debe garantizar que se obtienen los datos necesarios para determinar las condiciones en las que ha de autorizarse el uso de un nuevo fármaco en la población pediátrica. Para ello ha de incluir todas las etapas, los plazos y las medidas propuestas para asegurar la calidad, seguridad y eficacia de la nueva molécula en todas las subpoblaciones. Asimismo, debe incluir las medidas necesarias para adaptar la formulación para su empleo en estos pacientes.

Ha de analizar los PIP un nuevo comité de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), compuesto por expertos de todo el territorio Europeo y denominado "Comité pediátrico" (25), que analiza y da consejo sobre todos los aspectos incluidos en los PIP. Cuando lo considera nece-

sario, este Comité puede exigir modificaciones o solicitar información adicional sobre los PIP y en qué momento deben presentarse dichos datos. En cualquier caso, el Comité, una vez que recibe un PIP, debe considerar si los estudios propuestos van a suponer un beneficio terapéutico para la población pediátrica. Si es así, la aprobación de estos PIP por parte del Comité es requisito indispensable para obtener tanto la autorización de comercialización como la posibilidad de acceder a los beneficios económicos derivados de su desarrollo.

En tercer lugar, teniendo en cuenta que por primera vez los laboratorios farmacéuticos están obligados a investigar sobre el uso de fármacos en pediatría, la regulación incluye un sistema de recompensas e incentivos. Para abarcar todos los medicamentos pediátricos, los divide en tres grupos y sobre todos establece prórrogas en las exclusividades de comercialización de fármacos de acuerdo con el cumplimiento y establecimiento de PIP:

- Medicamentos en desarrollo (todavía no autorizados): se obtienen 6 meses extra del certificado de protección.
- Medicamentos autorizados previamente pero fuera de patente: se habilita un nuevo tipo de autorización de comercialización, denominada genéricamente *Paediatric Use Marketing Authorization* (PUMA), que obliga a la investigación de una determinada indicación exclusivamente para población pediátrica, de acuerdo con un PIP, con el diseño de una formulación específicamente elaborada para su uso en niños. Mediante este nuevo procedimiento se pueden obtener 10 años de patente.
- Medicamentos huérfanos: se obtienen 2 años adicionales de patente.

Además, el Reglamento recoge la provisión para la financiación de los ensayos que hay que realizar en los fármacos fuera de patente debido a que tienen el menor interés comercial para los laboratorios farmacéuticos. Para orientar

el destino de dichos fondos se ha actualizado una lista de prioridades que indica las áreas y los productos que requieren desarrollo pediátrico y pueden recibir financiación por parte de la Comisión Europea. También, a través del Séptimo Programa Marco, incluye en sus líneas prioritarias la posible financiación de proyectos que incluyan ensayos realizados sobre esas moléculas de mayor antigüedad.

INCREMENTAR LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA DE CALIDAD

Los ensayos clínicos en la población pediátrica requieren experiencia y en ocasiones una metodología específica y unas facilidades especiales, por lo que, en cualquier caso, debe llevarlos a cabo personal experto. Con el fin de alcanzar este segundo objetivo se han implantado dos medidas: la creación de una Red Europea de Investigación Pediátrica y la provisión de fondos con fines de investigación. La EMA es responsable de la creación de esta Red que englobe todas las pequeñas redes, los centros y a los investigadores del área pediátrica. Los objetivos de la Red son coordinar los estudios que se realicen relativos a fármacos pediátricos y crear las competencias a nivel europeo, tanto científicas como administrativas, que eviten la duplicidad de estudios y pruebas en niños. La EMA está apoyando el desarrollo de esta estrategia mediante la provisión de consejo científico gratuito y de herramientas informativas (como el establecimiento de un inventario de necesidades terapéuticas, la información sobre los requerimientos de etiquetado o el establecimiento de una base de datos de acceso libre que incluya todos los ensayos clínicos), promoviendo la monitorización de la seguridad de todos los productos comercializados mediante la obligación de incluir planes de seguimiento a largo plazo de reacciones adversas y el requerimiento de proveer de datos poscomercialización para farmacovigilancia.

AUMENTAR LA TRANSPARENCIA Y LA INFORMACIÓN DISPONIBLE

Para lograr este tercer objetivo una de las medidas consiste en hacer que todos los ensayos

clínicos pediátricos disponibles en la base de datos de ensayos clínicos europea (EudraCT) estén accesibles al público, tanto para consultar el protocolo como la información relativa a los resultados. Además, todas las decisiones sobre aprobaciones o dispensas de los PIP emitidas por el Comité pediátrico se publican en la página web de la EMA. Por último, una vez que se ha obtenido la autorización, los resultados de los estudios pediátricos deben incluirse tanto en la ficha técnica como en el prospecto de los fármacos, tengan o no indicación pediátrica.

Junto con la entrada en vigor del Reglamento han surgido en estos últimos años otras normas importantes, como la Directriz del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA, sobre el establecimiento de planes de farmacovigilancia para medicamentos empleados en la población pediátrica antes de su autorización (26), y unas guías publicadas en 2008 sobre el formato y contenido de los PIP (27).

En España la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado unas guías mediante las que se facilitan instrucciones detalladas dirigidas a la industria farmacéutica para la presentación a la Agencia de información y estudios acerca del uso pediátrico de medicamentos autorizados por procedimientos distintos al centralizado, esto es, procedimiento nacional, reconocimiento mutuo o descentralizado, en cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 46 del Reglamento pediátrico (28).

Los efectos de la aparición de esta nueva regulación en cuanto a una mayor disponibilidad de fármacos para la edad pediátrica en Europa son muy deseados (29). Tanto las regulaciones de la *Food and Drug Administration* (FDA) como de la UE requieren que la industria farmacéutica desarrolle y pruebe formulaciones para su uso en niños y adolescentes. Para promover este desarrollo la EMA emitió un "documento de reflexión" (30) titulado "Formulaciones de elección para la población pediátrica" para que sir-

viera de fuente de información mientras se elaboraba una guía directiva con ese mismo fin. Ese documento indica que la disponibilidad de información publicada al respecto es limitada y sugiere que no se conoce en qué medida estos programas de desarrollo farmacéutico se pueden basar en evidencia clínica derivada de la bibliografía disponible (31).

EVOLUCIÓN CONCEPTUAL: DEL "USO COMPASIVO" AL "USO EN CONDICIONES DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS"

El uso no autorizado de fármacos en pediatría siempre ha conllevado un riesgo para los pacientes por la ya comentada ausencia de datos sobre eficacia y seguridad en ellos. Los fármacos empleados siguiendo las especificaciones marcadas por su ficha técnica establecidas en el momento inicial de su autorización de comercialización tienden menos a producir efectos adversos que los fármacos cuyo uso en niños no está autorizado o está prescrito en condiciones diferentes a las marcadas por su ficha técnica (9). La propia EMA lo revisó y concluyó que la utilización de fármacos no aprobados incrementa la incidencia y gravedad de las reacciones adversas a medicamentos (32).

Sin embargo, dado que el porcentaje de fármacos que no tienen indicación pediátrica es tan amplio (50-90%) y esto afecta aproximadamente al 20% de la población de la UE (en torno a 150 millones de personas menores de 18 años), el uso de fármacos bajo estas circunstancias resulta casi obligado. Es importante que a los niños no se les niegue el acceso a fármacos claramente beneficiosos. No es ni práctico ni apropiado restringir el uso únicamente de fármacos autorizados para este grupo de edad. Los profesionales sanitarios están obligados a tratar a los niños de la mejor manera posible, lo cual invariablemente implica el empleo no autorizado de fármacos o de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas (9).

Hasta ahora se definía el "uso compasivo" como la utilización de medicamentos en indica-

ciones o condiciones de empleo no autorizadas en pediatría. En el ámbito pediátrico este uso era muy amplio y el compasivo la única "vía legal" para emplear ciertos fármacos no autorizados. Así, hasta ahora bajo el epígrafe de "uso compasivo en pediatría" se incluían tres aspectos: la utilización de fármacos en indicaciones no autorizadas, es decir, el uso de ciertos fármacos cuya indicación no estaba autorizada, ni siquiera para la población adulta (uso compasivo por indicación); el empleo de ciertos fármacos en condiciones diferentes a las indicadas en su ficha técnica, es decir, el uso en niños de un fármaco para una indicación autorizada para la población adulta (uso compasivo por grupo de edad); y la utilización, aunque minoritaria, de fármacos en fase de investigación clínica.

Para el empleo de un fármaco en régimen de uso compasivo era preciso contar con el consentimiento informado del paciente o de su tutor legal, así como con un informe clínico justificando la necesidad de su empleo, la

autorización de la Dirección Médica del centro hospitalario y la de la AEMPS.

Sin embargo, recientemente se ha publicado el Real Decreto por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (33), que cambia el enfoque del término "uso compasivo", pues limita el empleo excepcional de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas a la esfera de la práctica clínica y, por tanto, al ámbito de responsabilidad del médico prescriptor, no requiriéndose una autorización estatal caso por caso. No obstante, reconoce que existen ciertas situaciones en las que es recomendable que la Agencia Española de Medicamento emita una recomendación basada en la evidencia disponible en materia de eficacia y seguridad.

Así, ahora los términos que hay que tener en cuenta son:

- Uso compasivo de medicamentos en investigación: es la utilización de un medicamento

MOTIVO DE LA CONSIDERACIÓN DE USO EN CONDICIONES DISTINTAS DE LAS AUTORIZADAS	EJEMPLO: FÁRMACO	USO NO AUTORIZADO
Indicación	Propranolol Sildenafil	Hemangioma Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía
Dosis	Voriconazol Adrenalina	Dosis por encima de 8 mg/kg/día Dosis superiores a ficha técnica para laringitis
Edad	Linezolid Levetiracetam	MARSA grave en niños Convulsiones neonatales
Vía de administración	Adrenalina Cloruro potásico	Vía inhalatoria para el estridor Vía oral para suplementar potasio
Contraindicaciones	Ciprofloxacino Tetraciclinas	Infecciones graves Infecciones graves
Modificación de las condiciones de uso de un producto autorizado	Hidroxiurea Flecainida	Cápsulas para preparar suspensión oral en tratamiento de drepanocitosis Comprimidos para elaborar suspensión oral
Productos químicos empleados como medicamentos	Benzoato sódico Betaína	Solución para perfusión en tratamiento de hiperamonemias Tratamiento de metabolopatías

Tabla 1. *Motivos por los que un fármaco se emplea en condiciones diferentes de las autorizadas*

AUTOR	PAÍS Y AÑO	PERÍODO DE ESTUDIO	TIPO DE PACIENTES	N.º DE PACIENTES	EDAD	N.º DE PRESCRIPCIONES	% DE USO EN CONDICIONES DISTINTAS A LAS AUTORIZADAS	% DE PACIENTES CON FÁRMACOS PRESCRITOS EN CONDICIONES DISTINTAS A LAS AUTORIZADAS
McKinzie et al (37)	EE. UU. 1997	1 mes	Urgencias	359	< 18 años	-	-	43%
Turner et al (38)	Gran Bretaña 1998	13 semanas	Unidades quirúrgicas y médicas	609	4 días-20 años	2.013	25%	36%
Turner et al (9)	Gran Bretaña 1999	13 semanas	Unidades quirúrgicas, médicas, cirugía neonatal, cuidados intensivos cardíacos y pediátricos	1.046	1 día-18 años	4.455	35%	48%
Turner (39)	Australia 1999	5 semanas	Unidades quirúrgicas y generales	200	4,9 días-18 años	735	16%	36%
Gavrilov et al (40)	Israel 2000	2 meses	Pacientes ambulatorios	132	1 mes-18 años	222	34%	42%
Conroy y Peden (41)	Gran Bretaña 2001	4 semanas	Unidades de cuidados agudos médicos y quirúrgicos	-	-	715	33%	-
Jong et al (42)	Holanda 2002	5 semanas	Unidades de cuidados intensivos pediátricos, neonatales y quirúrgicos	237	0-17 años	2.139	66%	92%
Pandolfini et al (43)	Italia 2002	12 semanas	Unidades de pediatría general de varios centros	1.461	1 mes-14 años	4.265	62%	89%
Jong et al (44)	Holanda 2002	5 meses	Neonatología y pediatría general	293	0-17 años	1.017	72%	92%
Conroy et al (45)	Gran Bretaña 2003	4 semanas	Oncología pediátrica	51	7 meses-16 años	569	45%	100%
Dick et al (46)	Gran Bretaña 2003	> 6 meses	Gastroenterología	308	20 días-17 años	777	49%	-
Neubert et al (47)	Alemania 2004	> 8 meses	Unidad de aislamiento	178	5 días-17 años	740	30%	52%
Serreau et al (48)	Francia 2004	6 meses	Psiquiatría	162	3-15 años	295	48%	-
Eiland y Knight (49)	EE. UU. 2006	6 meses	Pediatría general	403	3 días-18 años	1.383	31%	-
Di Paolo et al (50)	Suiza 2006	> 6 meses	Neonatología, cuidados intensivos pediátricos, cuidados medios, unidades médicas y quirúrgicas	60	0-13 años	483	49%	100%

Shah et al (51)	EE. UU. 2007	1 año	31 centros	355.409	< 18 años	-	-	79%
Chalumeau et al (52)	Francia 2008	1 día	Pediatría general	989	> 15 años	2.522	33%	56%
Hsien L et al (53)	Alemania 2008	6 meses	Pediatría general	417	3,6 años de media	1.812	31%	61%
Jain SS et al (54)	India 2008	2 meses	Pediatría general	600	1 mes-12 años	2.000	50,60%	90%
Barbosa et al (55)	Brasil 2008	5 meses	Pediatría general	272	0-16 años	1.450	43%	82,60%
Lindell-Osuagwu et al (56)	Finlandia 2009	2 semanas	Neonatología, cuidados intensivos pediátricos, cuidados medios, unidades médicas y quirúrgicas	141	< 18 años	629	49%	76%
Morales-Carpi et al (57)	España 2010	14 meses	Urgencias	462	0-14 años	667	50,6%	67,90%

Tabla 2 (cont.). Estudios publicados sobre uso de fármacos en pediatría en condiciones distintas a las autorizadas

AUTOR	PAÍS Y AÑO	PERÍODO DE ESTUDIO	N.º DE PACIENTES	N.º DE PRESCRIPCIONES	% DE USO	% DE PACIENTES	FÁRMACOS MÁS HABITUALMENTE PRESCRITOS
Conroy et al (58)	Gran Bretaña 1999	13 semanas	70	455	294 (65%)	90%	Bencilpenicilina (por dosis)
Turner et al (9)	Gran Bretaña 1999	13 semanas	100	323	178 (55%)	-	-
Avenel et al (59)	Francia 2000	4 semanas	40	257	180 (70%)	-	Midazolam (por edad)
Barr et al (60)	Israel 2000	4 meses (muestras c/2 semanas)	105	525	418 (80%)	93%	Gentamicina (por dosis)
t'Jong et al (42)	Holanda 2001	5 semanas (muestras 1 vez/semana)	66	621	468 (75%)	90%	Tobramicina por intervalo)
O'Donnell et al (61)	Australia 2002	10 semanas	101	1.442	833 (58%)	80% (93% < 1 kg)	Morfina (por indicación)
López-Martínez et al (62)	España 2005 (4 cortes transversales)	12 semanas	48	236	149 (63%)	-	Teofilina (por indicación)
Dell'Aera et al (63)	Italia 2007	2 meses	34	176	63%	88%	-

Tabla 3. Estudios publicados sobre uso de fármacos en condiciones distintas a las autorizadas en Neonatos y Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales

antes de su autorización en España en pacientes con una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera que pone en peligro su vida y que no pueden tratarse de forma satisfactoria con un medicamento autorizado. El medicamento debe estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización o estar siendo sometido a ensayos clínicos.

- Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas: se refiere a la utilización de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada. Tiene carácter excepcional y se limita a las situaciones en las que se carece de alternativas terapéuticas autorizadas, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y al protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento ha de justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento.

La gestión de un fármaco empleado como uso compasivo de medicamento en investigación señala el procedimiento que se ha de seguir, de acuerdo también con las directrices marcadas desde la EMA para la utilización de una alternativa terapéutica en pacientes de la UE con una patología para la que no existe un tratamiento satisfactorio comercializado y que no pueden entrar a formar parte de un ensayo clínico (34, 35).

Bajo el epígrafe de medicamentos empleados "en condiciones diferentes a las autorizadas" se incluyen ciertos términos anglosajones ampliamente utilizados cuyo contenido anteriormente consensuó un enorme panel de expertos en 2008; se trata de los términos *unlicensed* y *off-label* (36):

- *Unlicensed use*: lo definió dicho consenso y lo avaló el grupo pediátrico de trabajo depen-

diente de la EMA como el empleo de un fármaco que no ha recibido nunca una autorización europea de comercialización como producto medicinal para su uso en humanos, sea en adultos, sea en niños.

- *Off-label use*: lo definió el consenso como cualquier uso de un fármaco comercializado y no detallado en ficha técnica, incluyendo indicación, grupo de edad sobre el que se va a emplear, dosis, forma farmacéutica o vía de administración.

El ámbito pediátrico queda mayoritariamente bajo el empleo de fármacos en condiciones diferentes a las autorizadas. En la tabla 1 se incluyen todos los motivos.

Dado que el Real Decreto deja abierta la posibilidad de cumplimiento de ciertas recomendaciones generales, son las distintas comunidades autónomas las que tienen en sus manos especificarlas.

REPASO A LA BIBLIOGRAFÍA: LOS "USOS COMPASIVOS" EN NÚMEROS

Muchos son los trabajos relativos a la prescripción de fármacos en pediatría en condiciones distintas a las autorizadas que se han publicado tanto en Europa como en EE. UU. y Australia en el ámbito hospitalario, así como en atención primaria. En la tabla 2 se reflejan los principales estudios publicados sobre el uso de fármacos en condiciones distintas a las autorizadas en pacientes pediátricos en castellano y en inglés, que abarcan desde la década de los 90 hasta la actualidad.

Los estudios señalan que aproximadamente el 50% (16-72%) de los fármacos empleados en niños se utiliza en condiciones diferentes a las autorizadas (*off label* o *unlicensed*) y que en aproximadamente un 70% (36-100%) de los pacientes pediátricos al menos se prescribe un fármaco bajo esas condiciones.

El principal motivo para el uso en condiciones fuera de las autorizadas es la dosificación, dis-

AUTOR	PAÍS Y AÑO	PERÍODO DE ESTUDIO	N.º DE PACIENTES	N.º DE PRESCRIPCIONES	% DE USO	% DE PACIENTES	FÁRMACOS MÁS HABITUALMENTE PRESCRITOS
Turner et al (64)	Gran Bretaña 1996	4 meses	166	862	31%	70%	-
Carvalho et al (65)	Brasil 2002	6 semanas	51	747	60%	88%	Furosemida (20% por dosis y frecuencia)
Gavrilov et al (66)	Irsael 2003	7 meses	158	874	81%	83%	-

Tabla 4. Estudios publicados sobre uso de fármacos en condiciones distintas a las autorizadas en unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos

AUTOR	PAÍS Y AÑO	PERÍODO DE ESTUDIO	N.º DE PACIENTES	N.º DE PRESCRIPCIONES	% DE USO	% DE PACIENTES	FÁRMACOS MÁS HABITUALMENTE PRESCRITOS
Bajceti et al (67)	Serbia y Montenegro 2005	2 años	544	2.037	1.197 (59%)	72%	Furosemida (por dosis), lincomicina (por dosis) y digoxina (por dosis y por edad)
Pasquali et al (68)	EE.UU. 2008	1 año	31.432	-	60%	78%	Dopamina, lidocaína y mitrinona

Tabla 5. Estudios publicados sobre el uso de fármacos en condiciones distintas a las autorizadas en Unidades de Cardiología Pediátrica

tinta de la indicada en la ficha técnica del fármaco, seguido por la edad para la cual se autorizó.

Aparte queda el análisis de poblaciones o grupos especiales sobre los que se han hecho estudios específicos y cuyos resultados muestran una situación incluso más acentuada. Se trata de la población neonatal (tabla 3), donde aproximadamente el 65% (55-80%) de los fármacos se emplea en condiciones distintas a las autorizadas y en aproximadamente un 90% de los pacientes se prescribe al menos un fármaco bajo estas circunstancias.

En el campo de los cuidados intensivos pediátricos (tabla 4) los estudios recopilados son menos en número, aunque muestran una situación similar. Aproximadamente el 60% de los fármacos (31-81%) y el 80% (70-88%) de los pacientes emplean fármacos en condiciones no autorizadas.

En el caso de los fármacos prescritos en cardiología pediátrica (tabla 5) el 60% de los fármacos se usa así y al menos un 75% (72-78%) de los pacientes recibe un tratamiento fuera de las condiciones autorizadas.

PAPEL DEL FARMACÉUTICO PEDIÁTRICO EN LA INVESTIGACIÓN Y EL USO COMPASIVO DE FÁRMACOS

El farmacéutico debe combinar las labores propias de ser un especialista en el medicamento que domina los postulados de la medicina basada en la evidencia con las labores propias de ser un miembro más del equipo multidisciplinar implicado directamente en el cuidado al paciente, que maneja las necesidades reales de tratamiento de cada uno en el contexto de la situación clínica en cada momento y de las alternativas terapéuticas más adecuadas.

En muchas comunidades autónomas, una vez transferidas las competencias sanitarias, la legislación emitida da un enorme protagonismo a las decisiones, muchas veces vinculantes, emitidas tanto por las Direcciones Médicas de

los centros hospitalarios como por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica de los Hospitales o los comités suprahospitalarios regionales. En la mayor parte de las veces para la toma de estas decisiones se solicita un informe técnico sobre la posible eficacia/seguridad y el coste de estos tratamientos, y es ahí donde el farmacéutico ejerce un papel fundamental debido a su especialidad en el medicamento, aplicado al campo de la pediatría. En el primer aspecto, el farmacéutico debe ser un perfecto conocedor de las condiciones bajo las cuales están autorizados los fármacos que se manejan en el área pediátrica, de su evidencia científica, habitualmente escasa en el caso del empleo en pediatría, de los usos en condiciones no autorizadas y de la legislación vigente. De este modo, el farmacéutico asesorará convenientemente tanto a clínicos como a directivos.

En muchos casos se evidencia la necesidad de recurrir a un determinado fármaco pese a existir poca evidencia de su uso; pero hay pocas o ninguna alternativa terapéutica autorizada o la que existe resulta ineficaz o poco segura en cada caso. Así, en segundo lugar, el farmacéutico es miembro del equipo multidisciplinar y con los conocimientos prácticos que la asistencia provee maneja y debe ser capaz de identificar a la perfección los efectos adversos que los fármacos pueden producir, incluso los no descritos en los fármacos no autorizados pero de los que se sospecha una relación causal con ellos. En ese sentido, en los fármacos con menores niveles de evidencia de uso debe impulsarse la notificación de efectos adversos y promoverse la implantación y el desarrollo de programas de farmacovigilancia intensiva centrada en determinados grupos de pacientes o en determinados principios activos.

Globalmente, la función del farmacéutico pediátrico en los hospitales debe ser buscar el equilibrio entre las partes, velando por el cumplimiento de la ley, impulsando al mismo tiempo el desarrollo científico y técnico y, por último y más importante, buscando ante todo el interés de los pacientes, poniendo a su disposi-

ción las posibilidades terapéuticas con más garantías (legal frente a científica), siempre bajo el asesoramiento de las Comisiones de Ética e Investigación Clínica.

Para velar por el cumplimiento de la ley, el farmacéutico debe realizar tres labores:

- Mantener informado al prescriptor médico.
- Insistir en la obligación de informar a los pacientes/tutores legales y conseguir su consentimiento.
- Garantizar al menos que esto se lleve a cabo en los fármacos más nuevos, con menor experiencia de uso en estos pacientes en nuestro medio y/o con menor evidencia científica.

Para impulsar el desarrollo científico y técnico hay que ejercer una postura responsable y comprometida y realizar las siguientes funciones:

- Promover programas de farmacovigilancia intensiva entrada en los mismos grupos de fármacos anteriormente mencionados.
- Divulgar las experiencias de uso en nuestros centros, en congresos y en otras reuniones científicas y publicar en revistas de impacto.
- Integrarse en los equipos multidisciplinares de atención al paciente pediátrico y promover y participar desde allí en proyectos científicos de investigación pediátrica.
- Promover el desarrollo y la evaluación de protocolos de uso de fármacos en la población pediátrica, garantizar el uso de acuerdo con la evidencia científica y, al mismo tiempo, disminuir la variabilidad de la práctica médica al respecto.

Así, el papel del farmacéutico en la investigación y el uso compasivo pediátrico es conocer, informar y garantizar el uso racional del medicamento en pediatría.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Napoleone E.** *Children and ADRs (adverse drug reactions)*. *Ital J Pediatr.* 2010; 36: 4.
2. **Luo X, Cappelleri JC, Frush K.** *A systematic review on the application of pharmacoepidemiology in assessing prescription drug-related adverse events in pediatrics.* *Curr Med Res Opin.* 2007; 23: 1015-24.
3. **Luo X, Doherty J, Cappelleri JC, Frush K.** *Role of pharmacoepidemiology in evaluating prescription drug safety in pediatrics.* *Curr Med Res Opin.* 2007; 23: 2607-15.
4. **Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek PJ.** *Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals.* *Pediatrics.* 2008; 121: e927-35.
5. **Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati, et al.** *Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies.* *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52: 77-83.
6. **Conroy S.** *Association between licence status and medication errors.* *Arch Dis Child.* 2011; 96: 305-6.
7. **Rocchi F, Paolucci P, Ceci A, Rossi P.** *The european paediatric legislation: Benefits and perspectives.* *Ital J Pediatr.* 2010; 36: 56.
8. **Johnson TN.** *The problems in scaling adult drug doses to children.* *Arch Dis Child.* 2008; 93: 207-11.
9. **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.
10. **Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al.** *Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients.* *JAMA.* 2001; 285: 2114-20.
11. **Kaushal R, Bates DW, Abramson EL, Soukup JR, Goldmann DA.** *Unit-based clinical pharmacists' prevention of serious medication errors in pediatric inpatients.* *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65: 1254-60.
12. **Wang JK, Herzog NS, Kaushal R, Park C, Mochizuki C, Weingarten SR.** *Prevention of pediatric medication errors by hospital pharmacists and the potential benefit of computerized physician order entry.* *Pediatrics.* 2007; 119: e77-85.
13. **Joint Commission (ed.).** *Preventing pediatric medication errors. [Monografía en internet]. The Joint Commission: Oakbrook Terrace, IL; 2008. [Citado el*

18 de enero de 2011]. Disponible en: http://www.joint-commission.org/sentinelevents/sentinelevent/alert/sea_39.htm.

14. National Patient Safety Agency (eds.). *Safety in doses.* [Monografía en internet]. NHS: Londres; 2009. [Citado el 17 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=61625>.

15. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. *Consejería de Sanidad y Consumo CM. Comunicación de errores en función de la edad del paciente. Boletín de la Red de Farmacias Centinela de la Comunidad de Madrid.* 2007; 2007; 5: 2.

16. Real Decreto 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Capítulo 5, artículo 28 (6 de febrero de 2004).

17. Choonara I, Dunne J. *Licensing of medicines.* Arch Dis Child. 1998; 78: 402-3.

18. Sutherland J. *Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol.* AMA J Dis Child. 1959; 97: 761-7.

19. Lenz W. *Epidemiology of congenital malformations.* Ann N Y Acad Sci. 1965; 123: 228-36.

20. World Health Assembly (eds.). *Resolución WHA60.20: Better medicines for children.* [Monografía en internet]. World Health Organization: Ginebra, Suiza; 2007. [Citado el 13 de marzo de 2011]. Disponible en: www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_R20-en.pdf.

21. Comité de Medicamentos de uso humano (eds.). *ICH topic E11: Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population- CPMP/ICH/2711/99.* [Monografía en internet]. European Medicines Agency: Londres; 2001. [Citado el 13 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002926.pdf.

22. Reglamento (CE) n.º 726/2004, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (30 de abril de 2004).

23. Office of pediatric therapeutics (eds.). *Economic assistance and incentives for drug development.* [Monografía en internet]. US FDA: Silver Spring, MD; 1997. [Citado el 13 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/default.htm>.

24. Reglamento 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre medicamentos para uso pediátrico (12 de diciembre de 2006).

25. Paediatric committee (eds.). *Rules of procedure- EMEA/348440/2008.* [Monografía en internet]. Agencia Europea del Medicamento: Londres; 2008. [Citado el 13 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000124.jsp&url=menus/about_us/about_us.jsp&mid=WC0b01ac0580028e9e.

26. Comité de Medicamentos de Uso Humano (eds.). *Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population.* [Monografía en internet]. Agencia Europea del Medicamento: Londres; 2005. [Citado el 20 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003766.pdf.

27. European Commission (eds.). *Guidance of the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies.* [Monografía en internet]. Agencia Europea del Medicamento: Londres; 2008. [Citado el 20 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2008:243:0001:0012:EN:PDF>.

28. AEMPS (eds.). *Procedimiento relativo a la presentación a la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) de información y estudios acerca del uso pediátrico de medicamentos autorizados por procedimiento nacional, reconocimiento mutuo o descentralizado.* [Monografía en internet]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: Madrid; 2007. [Citado el 20 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.aemps.es/indFarm/presenPediatri/proced_medPediaticos.htm.

29. Auby P. *Pharmaceutical research in paediatric populations and the new EU paediatric legislation: an industry perspective.* Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2008; 2: 38.

30. Comité de Medicamentos de uso humano (eds.). *Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population-EMEA/CHMP/PEG/194810/2005.* [Monografía en internet]. Agencia Europea del Medicamento: Londres; 2006. [Citado el 13 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf.

31. Van Riet-Nales DA, Schobben AF, Egberts TC, Rademaker CM. Effects of the pharmaceutical technologic aspects of oral pediatric drugs on patient-related outcomes: A systematic literature review. *Clin Ther.* 2010; 32: 924-38.
32. Comité de Medicamentos de uso humano (eds.). Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children-EMA/126327/2004. [Monografía en internet]. Agencia Europea del Medicamento: Londres; 2004. [Citado el 13 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf.
33. Real Decreto 1015/2009, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (19 de junio de 2009).
34. Comité de Medicamentos de uso humano (eds.). Artículo 83 de la regulación (EC) N.º 726/2004 sobre el uso de fármacos en investigación. [Monografía en internet]. Agencia Europea del Medicamento: Londres; 2004. [Citado el 26 de diciembre de 2010]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726_cons/reg_2004_726_cons_en.pdf.
35. Comité de Medicamentos de uso humano (eds.). Guideline of compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of regulation (EC) N.º 726/2004-EMA/27170/2006. [Monografía en internet]. Agencia Europea del Medicamento: Londres; 2007. [Citado el 13 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac058007e691.
36. Neubert A, Wong IC, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a delphi survey. *Pharmacol Res.* 2008; 58: 316-22.
37. McKinzie JP, Wright SW, Wrenn KD. Pediatric drug therapy in the emergency department: does it meet FDA-approved prescribing guidelines? *Am J Emerg Med.* 1997; 15: 118-21.
38. 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.
39. Turner S. Unregistered and off-label drug use in pediatric inpatients. *Australian J Hosp Pharm.* 1999; 29: 265-8.
40. Gavrilov V, Lifshitz M, Levy J, Gorodischer R. Unlicensed and off-label medication use in a general pediatric ambulatory hospital unit in israel. *Isr Med Assoc J.* 2000; 2: 595-7.
41. Conroy S, Peden V. Unlicensed and off label analgesic use in paediatric pain management. *Paediatr Anaesth.* 2001; 11: 431-6.
42. Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, 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.
43. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M, et al. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr.* 2002; 91: 339-47.
44. 't Jong GW, Van der Linden PD, Bakker EM, Van der Lely N, Eland IA, Stricker BH, et al. Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the netherlands. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002; 58: 293-7.
45. Conroy S, Newman C, Gudka S. Unlicensed and off label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children. *Ann Oncol.* 2003; 14: 42-7.
46. Dick A, Keady S, Mohamed F, Brayley S, Thomson M, Lloyd BW, et al. Use of unlicensed and off-label medications in paediatric gastroenterology with a review of the commonly used formularies in the UK. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 571-5.
47. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004; 27: 1059-67.
48. Serreau R, Le Heuzey MF, Gilbert A, Mouren MC, Jacqz-Aigrain E. Unlicensed and off-label use of psychotropic medications in french children: a prospective study. *Paed Perin Drug Ther.* 2004; 6: 14-9.
49. Eiland LS, Knight P. Evaluating the off-label use of medications in children. *Am J Health Syst Pharm.* 2006; 63: 1062-5.
50. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, Frey P, Gehri M, Beck-Popovic M, et al. Unlicensed and off-label drug use in a swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly.* 2006; 136: 218-22.
51. Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C Jr, et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161: 282-90.
52. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Cheron G, Crocheton N, et al. Off label and unlicensed drug use among french office based paediatricians. *Arch Dis Child.* 2000; 83: 502-5.

53. Hsien L, Breddemann A, Frobel AK, Heusch A, Schmidt KG, Laer S. Off-label drug use among hospitalised children: Identifying areas with the highest need for research. *Pharm World Sci.* 2008; 30: 497-502.
54. Jain SS, Bavdekar SB, Gogtay NJ, Sadawarte PA. Off-label drug use in children. *Indian J Pediatr.* 2008; 75: 1133-6.
55. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64: 1111-8.
56. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Taninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther.* 2009; 34: 277-87.
57. Morales-Carpi C, Estan L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 315-20.
58. Conroy S, McIntyre J. The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005; 10: 115-22.
59. Avenel S, Bomkratz A, Dassieu G, Janaud JC, Danan C. The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit. *Arch Pediatr.* 2000; 7: 143-7.
60. Barr J, Brenner-Zada G, Heiman E, Pareth G, Bulkowstein M, Greenberg R. Unlicensed and off-label medication use in a neonatal intensive care unit: a prospective study. *Am J Perinatol.* 2002; 19: 67-72.
61. O'Donnell CP, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label drug use in an australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics.* 2002; 110: e52.
62. López Martínez R, Cabanas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Clemente Bautista S. Drug use in a neonatal ICU: a prospective study. *Farm Hosp.* 2005; 29: 26-9.
63. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci.* 2007; 29: 361-7.
64. Turner S, Gill A, Nunn T, Hewitt B, Choonara I. Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. *Lancet.* 1996; 347: 549-50.
65. Carvalho PR, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Prescription of drugs not appropriate for children in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J).* 2003; 79: 397-402.
66. Gavrilov V, Berkovitch M, Ling G, Brenner-Zadda G, Ligshitz M, Gorodischer R. Unapproved prescriptions in two pediatric intensive care units in israel. *Curr Ther Res Clin and Exp.* 2003; 64: 734-42.
67. Bajcetic 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.
68. Pasquali SK, Hall M, Slonim AD, Jenkins KJ, Marino BS, Cohen MS, et al. Off-label use of cardiovascular medications in children hospitalized with congenital and acquired heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008; 1: 74-83.