



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Off-label and unlicensed drug use in a Spanish Neonatal Intensive Care Unit

Utilización de medicamentos fuera de ficha técnica y sin licencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales española

Vicente Arocas Casañ¹, Belén Cabezuelo Escribano², Beatriz Garrido-Corro¹, Pablo de la Cruz Murie¹, M.^a José Blázquez Álvarez¹ and M.^a Amelia de la Rubia Nieto¹

¹Pharmacy Department. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ²Universidad de Murcia (University of Murcia). Spain.

Abstract

Objective: To describe off-label and unlicensed drugs in clinical practice in a Neonatal Intensive Care Unit (NICU).

Method: The design of the study was a descriptive and retrospective three months research in a NICU of a Spanish University Hospital. All prescriptions were classified as approved, off-label and unlicensed drug used, according to the information available on the Summary of Product Characteristics. Off-label drugs prescriptions were divided into four groups (dose, frequency, age and indication of use) depending on the reason of disconformity.

Results: Forty-one neonates were included (46.3% premature patients) and a total of 273 drug prescriptions were evaluated. Of them, 53.1% (145) were classified as an approved drug prescriptions, 41.4% (113) were off-label use and 5.5% (15) were unlicensed drugs. 90.2% of the patients (37/41) received at least one off label prescription, with a median of 3 (range 1-7). Age was the foremost reason for off-label use (42.5%), followed by dose (31.0%), frequency (16.8%) and dose-frequency off-label drug use (8.8%). The last place was reserved for off-label drug use by indication (0.9%). Group J (corresponding with antiinfectives for systemic use) was the most frequently prescribed, with ampicillin (18.6%) and gentamicin (16.8%) as the drugs most commonly use as off-label prescriptions. Finally, caffeine citrate was the unlicensed drug most frequently prescribed.

Conclusion: Off-label and unlicensed drug use prescriptions in our NICU clinical practice are highly frequent as other authors have previously published in other countries where they were

Resumen

Objetivo: Describir la utilización de medicamentos fuera de ficha técnica (FFT) y sin licencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

Método: Estudio descriptivo y retrospectivo realizado durante tres meses en la UCIN de un hospital público español. Las prescripciones se clasificaron según la ficha técnica oficial en tres grupos: dentro de ficha técnica, FFT y sin licencia. Las prescripciones FFT se clasificaron según la razón por la que no se ajustaban a ella en cuatro grupos: dosis, frecuencia, edad e indicación.

Resultados: Se incluyeron 41 neonatos (46,3% prematuros) y 273 prescripciones. De ellas, el 53,1% (145) se prescribieron según ficha técnica, el 41,4% (113) FFT y el 5,5% (15) sin licencia. El 90,2% de los pacientes (37/41) recibieron al menos un tratamiento FFT, con una media de 3 (rango 1-7). En el 42,5% de los casos la razón por la cual se consideró al fármaco FFT fue la edad, en el 31,0% la dosis, en el 16,8% la frecuencia, en el 8,8% la dosis y la frecuencia y en el 0,9% la indicación. El grupo terapéutico prescrito con más frecuencia fue el J (antiinfectivos para uso sistémico), con ampicilina (18,6%) y gentamicina (16,8%) como fármacos más prescritos FFT. El fármaco sin licencia con mayor número de prescripciones fue la cafeína citrato.

Conclusiones: En nuestra UCIN la utilización de fármacos FFT y sin licencia es muy habitual y similar a la de otros países. La

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vicentearocas@hotmail.com (Vicente Arocas Casañ).

Recibido el 24 de octubre de 2016; aceptado el 23 de diciembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10691



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:

[Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

studied. Although there are few studies in newborn patients, both off-label and unlicensed drug prescriptions are commonly recommended in Paediatrics Guidelines.

KEYWORDS

Off-label use; Unlicensed drugs; Newborn; Neonatal Intensive Care Unit

Farm Hosp. 2017;41(3):371-381

Contribution to scientific literature

Although off-label and unlicensed drug use is very common in overall Paediatrics, and particularly in Neonatal Intensive Care Units, hereby we present the first article that collects the individual reality in a Spanish Neonatal Intensive Care Unit since the change in legislation on 2009.

Our results confirm those obtained in other countries in our setting, and state the need for the Hospital Pharmacy Committees to prepare a protocol on the use of this type of drugs in these units where they are used in emergencies and they are part of daily practice.

Introduction

Hospitalized children are exposed to many types of medication¹. However, many of these drugs are frequently used in conditions different to those authorized in their product specifications, or even might not have any product specifications^{2,3,4}. Back in 1998, Turner defined off-label use as the use of authorized medications outside the terms of their product licence or their approval for marketing⁵. Off-label prescription was not a serious concern in Paediatrics until evidence started to demonstrate that the physiological response of children to many drugs differed significantly from that in adult patients. There is still insufficient information specific to the paediatric population about the optimal dose, pharmacokinetics, and potential adverse reactions of many drugs. This is probably caused by the lack of controlled clinical trials in the paediatric population, and the subsequent shortage of quantitative and qualitative data. Besides, there are various underlying reasons: ethical problems, mistrust of parents, lack of interest by the pharmaceutical industry (low profit and difficulties in developing paediatric formulations) and the limited funding by Government authorities⁶. Due to the lack of specific data from clinical trials in children, paediatricians can only take as reference the results of studies conducted in adult patients, even though children have a different metabolism. This means that the response to drugs will be unpredictable in almost all cases⁷. This problem will be increased by the lack of marketed formulations (syrups, solutions or suspensions) that allow to split the dose according to the wide range adequate for this population; and particularly in the case of newborns, the

mayoría de las prescripciones analizadas no disponen de estudios específicos en neonatos, aunque sí está ampliamente recomendado su uso en las guías de práctica clínica pediátricas.

PALABRAS CLAVE

Usos fuera de lo indicado; Fármacos sin licencia; Recién nacido; Unidad de cuidados intensivos neonatales

Farm Hosp. 2017;41(3):371-381

sub-group of patients more affected by the lack of technical information and adequate formulations⁸. This represents an ethical dilemma for clinicians, who must prescribe a medication without enough safety data, or even avoid its use, depriving the child of the potential therapeutic benefits which might sometimes be essential in order to treat their condition. The risks are increased in newborns, due to their physiological immaturity, and are higher in Neonatal Intensive Care Units (NICUs) due to various causes: multiple prescriptions, severe diseases in very immature pre-term babies, low weight at birth, and technological advances that have led to the survival of highly premature babies, with weeks of pregnancy previously incompatible with life.

In Spain, the process for approval of off-label medications must follow the guidelines by Royal Decree 1015/2009, of June, 19th, that regulates the availability of medications in special situations⁹, and by Royal Decree 16/2012, of April, 20th, with urgent measures to guarantee the sustainability of the National Health System and improve the quality and safety of its performance¹⁰. The latter Royal Decree transfers the responsibility for authorizing the prescription of a medication to be used in different situations to those stated in its product specifications to the Committee responsible for therapeutic protocols or equivalent collegiate organs in each Regional Government¹¹. However, all that has been previously stated does not apply to patients hospitalized in units such as NICUs, where the administration of medications is urgent, and off-label prescription is part of daily clinical practice.

The aim of this study was to describe the profile of off-label and unlicensed drug use in newborns at the NICU of a tertiary Spanish hospital.

Methods

A three-month observational, descriptive and retrospective study was designed, conducted in the NICU of a tertiary public hospital. The study included all patients admitted to this unit who received some medical treatment between November, 9th, 2015 and February, 9th, 2016. The following were excluded from the study: prescriptions of crystalloid fluids, plasma-expanding serums (except for albumin), parenteral nutrition, antiseptics, and heparins used to prevent catheter obstruction. New-

borns were divided into two groups: premature (gestational age < 37 weeks) and full-term newborns (gestational age ≥ 37 weeks). The following data were recorded for each child: chronological age, gestational age, weight, and all prescriptions conducted during their stay at the NICU. The following data were recorded for each treatment: drug prescribed, formulation, administration route, dosing, frequency, and indication for prescription. All prescriptions were analyzed taking as a reference the formal product specifications for each medication, as approved by the Spanish Agency of Medicines and Health Products, and these were classified into three groups, according to the criteria published by Turner⁵: approved prescriptions according to label, off-label prescriptions, and unlicensed prescriptions. The prescriptions for medications not authorized by the Spanish Directorate-General of Pharmacy and Health Products were considered unlicensed prescriptions, including foreign drugs and compounded preparations, either prepared in the Pharmacy Unit or acquired from external companies. Additionally, off-label prescriptions were classified into four groups, based on the reason of disconformity with product specifications: dosing different to that approved, frequency different to that approved, age different to that approved or contraindicated, and indication different to that approved. The drugs prescribed were also analyzed according to the Anatomical, Therapeutical and Chemical classification system (ATC), established by the World Health Organization¹².

Throughout the study, all documents associated were kept safely and in a confidential manner, following the Data Protection Law. Given the observational and retrospective nature of the study, and the lack of intervention on patients, it was not considered necessary to request informed consent form or assessment by the Clinical Research Ethics Committee.

Results

During the three months of the study, 41 newborns were included; 46.3% of them were premature (Table 1). In total, 273 prescriptions were conducted (mean 6.65 ± 3.28 per patient) for 48 different drugs. From these, 53.1% (145) were approved prescriptions (according to product specifications), 41.4% (113) were prescribed off-label, and 5.5% (15) were prescriptions for unlicensed drugs in Spain (Figure 1). From all patients, 90.2% (37/41) received at least one off-label treatment, with a mean 3 off-label prescriptions per patient (range from 1 to 7). In 42.5% of cases, the reason for considering an off-label drug was patient age, on 31.0% it was due to the dose prescribed, on 16.8% frequency, on 8.8% dosing and frequency, and only in 0.9% of cases, the reason for off-label prescription was indication. The drugs with the highest number of off-label prescriptions were ampicillin (18.6%) and gentamicin (16.8%) (Ta-

ble 2). The therapeutic class according to the ATC code with the highest number of off-label prescriptions was Group J (Antiinfectives for systemic use) with over 50% of this type of prescriptions (see Figure 2). No statistically significant differences were found in the off-label prescription rate between full-term neonates and premature patients.

Regarding the prescription of unlicensed drugs, the most frequent was caffeine citrate for treatment of apnea syndrome in premature neonates (Table 3). All unlicensed medications were compounded preparations, and no foreign drugs were recorded during the period of the study.

Discussion

Despite of the limitation by being conducted in a single centre, ours is the only study conducted exclusively in a Spanish NICU during the past 10 years, and the first one since the change of legislation in 2009. There is a similar study available, which was conducted in the Hos-

Table 1. Demographic Details

Qualitative variables	n	%
Males	28	68%
Females	13	32%
Premature neonates (<37 weeks of gestation)	19	46.3%
Full-term neonates	22	53.7%
Low weight neonates	6	15%
Normal weight neonates	35	85%
Qualitative variables	mean \pm SD	range
Age (days)	52.8 \pm 8.84	3-96
Weight (kilos)	3.28 \pm 0.86	1.20-5.56
Gestational age (weeks)	35.9 \pm 4.22	26-41
Stay at NICU (days)	8.12 \pm 8.84	1-38

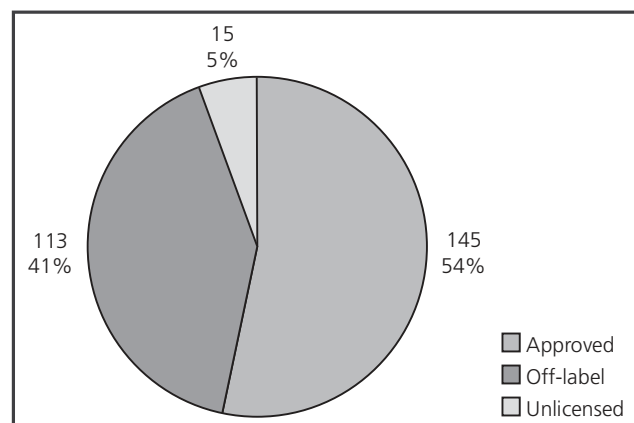


Figure 1. Prescription rate in terms of the product specifications of the drug.

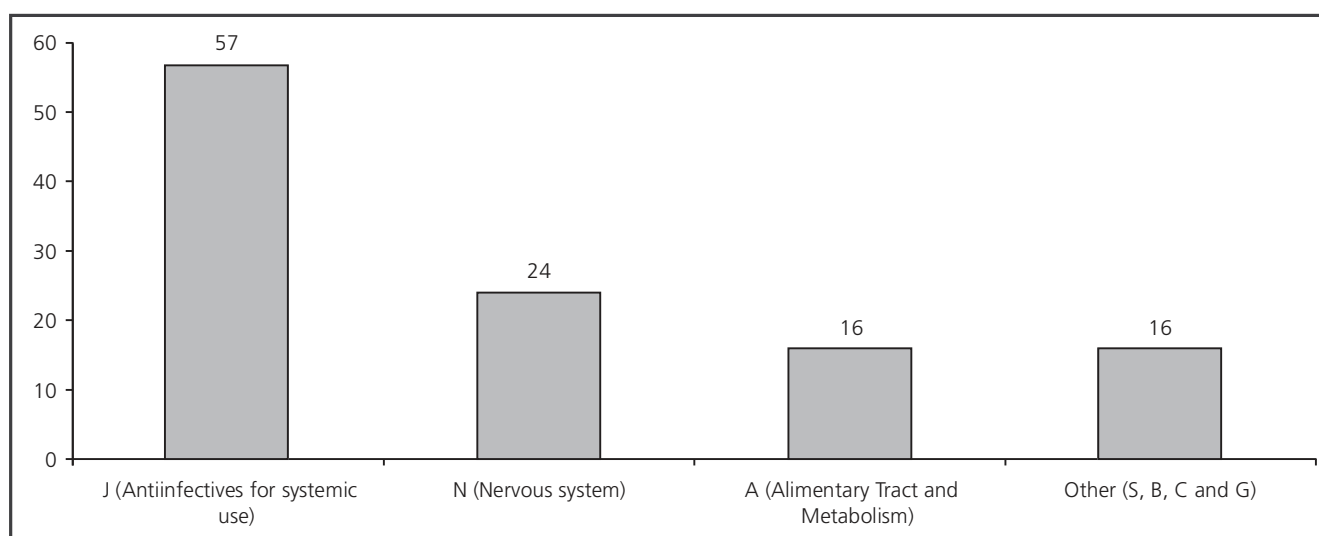
Table 2. Off-label prescriptions.

Drug	No. of off-label prescriptions	% of the total
Ampicillin	21	18.6%
Gentamicin	19	16.8%
Paracetamol iv/oral	10	8.8%
Cholecalciferol	10	8.8%
Amikacin	6	5.3%
Vancomycin	6	5.3%
Fentanyl	6	5.3%
Tobramycin	6	5.3%
Ferroglycine	4	3.5%
Multivitamin	4	3.5%
Cefotaxime	3	2.7%
Nystatin	3	2.7%
Dopamine	2	1.8%
Furosemide iv	1	0.9%
Cefazolin	1	0.9%
Liposomal amphotericin B	1	0.9%
Fast-acting insulin	1	0.9%
Clorazepate dipotassium oral	1	0.9%
Ketamine	1	0.9%
Levetiracetam iv	1	0.9%
Lidocaine iv	1	0.9%
Methadone iv	1	0.9%
Metamizole iv	1	0.9%
Midazolam iv	1	0.9%
Phenobarbital iv	1	0.9%
Ranitidine iv	1	0.9%
Total	113	100%

*pital Vall d'Hebron*¹³ in 2003, and a recent publication including patients admitted to the Neonatal and Paediatric ICUs of the *Hospital Universitario San Cecilio* in Granada¹⁴. Another pilot study conducted in the *Hospital Gregorio Marañón* (GM), included patients admitted only to the paediatric ICUs¹⁵. Besides, various series have been published for NICUs and Neonatology Units from other countries. In our study, 41.4% of prescriptions were considered off-label. This value is slightly lower to the one recorded in other series of patients admitted to neonatal ICUs, such as the 65% published for Estonia¹⁶, 62% for France¹⁷, 55% for the United Kingdom⁶, 50% for Italy³ or 47% for Australia¹⁸. The study conducted in the *Hospital Vall d'Hebron* in 2003 shows a 50% rate of off-label prescription, similar to the one in the studies conducted in the *San Cecilio* and GM Hospitals, both published in 2016, with 52% and 53.9% rates respectively, and to the rate in our own study (41.4%); therefore, there seem to have been very few changes to the situa-

Table 3. Unlicensed prescriptions

Drug	No. of unlicensed prescriptions	% of the total
Caffeine citrate	5	33.3%
Hydrocortisone suspension	3	20.0%
Morphine 0.1% vials	2	13.3%
Phenobarbital suspension	1	6.6%
Flecainide suspension	1	6.6%
Furosemide syrup	1	6.6%
L-Thyroxine syrup	1	6.6%
Tobramicine 15 mg/ml eye drops	1	6.6%
Total	15	100%

**Figure 2.** Off-label prescriptions by therapeutic category.

tion during the past decade. In the study at the *Hospital San Cecilio*, which included ≤ 14 -year-old children, the main reason for considering prescriptions as off-label was the dose prescribed; and in the study conducted in the GM Hospital (where the age range reached 18-year-old patients), the main reason for off-label use was the indication. In our case, as we only included newborn patients, age was the main reason for considering prescriptions as off-label. These results coincide with the articles published in France, Italy and Turkey, where only NICU patients were included.

In our study, the therapeutic category with more off-label prescriptions was the group of Antiinfectives for systemic use. Ampicillin, which is the antibiotic most frequently prescribed off-label, only has approved indication for >one-year-old patients. However, paediatric clinical practice guidelines recommend its use in newborns, both for prophylaxis and treatment¹⁹. The case of gentamicin is different: although it has an approved indication for newborns, according to its product specifications it must be administered with an 8-hour interval; however, in our hospital, it was administered every 24 hours to full-term newborns, every 36 hours to premature patients between 32 and 36 weeks of gestational age, and every 48 hours to very premature patients (<32 weeks), with pharmacokinetic monitoring required in some cases. These changes in frequency are also supported and included in protocols within the paediatric clinical practice guidelines²⁰. In studies conducted in other centres, antiinfectives are also the drugs most frequently prescribed off-label, though there are differences in the antibiotics used (benzylpenicillin, amikacin, tobramycin, meropenem, piperacillin/tazobactam, cefotaxime and vancomycin)^{3,6,13,21,22}. This heterogeneity in the use of antibiotics indicated that empirical treatments with these drugs are different between countries, and even between the NICUs in the same country. This is not a new finding, because there is no consensus based on clinical trials in favour of a specific antibiotic treatment for the prophylaxis and treatment of sepsis in newborns. Consequently, the selection of antibiotics will depend on the experience of the different physicians, and of the antibiotic policy of each hospital, rather than on comparative clinical trials.

Regarding unlicensed drugs, these are necessary when there are no adequate formulations for administration of doses for newborns or paediatric patients. One of the ways to obtain them is through compounded preparations. These medications can be prepared in the Hospital Pharmacy Units, or ordered from external companies authorized for this aim. In our study, the unlicensed drug more frequently prescribed was caffeine citrate; even though it has already been marketed in Spain, it is still used as compounded preparations in our hospital for efficiency reasons. Its main indication in newborns is to improve apnea syndrome in premature patients. Caffeine has been attributed an antagonist effect on adenosine receptors, with stimulating

effects on the Central Nervous System; specifically, it has been attributed properties for stimulating the respiratory centre, increase in ventilation, reduction of the threshold to hypercapnia, increase in response to hypercapnia, increase in the striated muscle tissue, reduction in diaphragm fatigue, increase in metabolism, and increase in oxygen use. The use of caffeine as compounded preparations has been a common practice during many years, and it has been continued for efficiency reasons, despite the launch of a registered medicinal product. In our study, the percentage of unlicensed drugs (5.5%) has also been lowered to the one published in other series: 10% in the United Kingdom⁶ and in France¹⁷, 11% in Australia¹⁸, 12% in Italy³, and 22% in Estonia¹⁶. These percentages are also influenced by the tradition in each country regarding the preparation of compounded preparations. Thus, in a Dutch study from 2001, there was a 41% rate of unlicensed treatments prepared by the Hospital Pharmacy for NICU patients⁷. In the *Hospital Vall d'Hebron*, the rate of unlicensed prescription was also superior to ours, with a 13% rate recorded. On the other hand, in the most recent studies, the rates recorded have been slightly inferior. Thus, we find 8.6% percentages in the study conducted in the Hospital GM, and 5% in the study at the *Hospital San Cecilio*, a rate similar to ours. This reduction in the frequency of unlicensed drugs prescribed since 2003 can be an indication of the increase in the number of marketed formulations available, which are adapted to paediatric dosing.

In addition, from a legal point of view, the use of off-label medications in Spain requires previous authorization by the Pharmacy Committees from the Regional Government. However, as demonstrated in our study, off-label prescription in NICUs is very common and urgent in most cases, because these are critical patients, and this makes unfeasible the requirement of a previous authorization for each individual case. For this reason, it would be convenient to try to include off-label use in the protocol, for those situations more frequently repeated, such as for example antibiotic treatment and prophylaxis for sepsis in newborns.

At international scope, both the European Medicines Agency (EMA) and the American Agency (FDA) have driven different measures to encourage clinical trials in paediatrics; however, for the time being, it does not seem that the results of these initiatives have led to an update in product specifications and their adaptation to critical newborn patients.

Authorship statement

Contribution by the authors:

Vicente Arocas Casañ: concept, design of the project, data collection, analysis and interpretation, writing the article.

Belén Cabezuelo Escribano: data collection and analysis and interpretation

Beatriz Garrido Corro: project design, data analysis and interpretation, writing the article and critical review.

Pablo de la Cruz Murie: project design, data collection and critical review.

M^a José Blázquez Álvarez and M^a Amelia de la Rubia Nieto: writing the article and critical review.

Conflict of interests

The authors hereby declare that there is no conflict of interests (see attached documents).

References

1. Kumar, Praveen *et al.* Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Current Patterns and Off-Label Use of Parenteral Medications. *The Journal of Pediatrics*. 2008; 152(3): 412-5.
2. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen 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(3): 277-87.
3. 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(4): 361-7.
4. Dessi A, Salemi C, Fanos V, Cuzzolin L. Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. *Pharm World Sci*. 2010; 32: 120-4.
5. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off-label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 1998; 316: 343-5.
6. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off-label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1999; 80: F142-5.
7. 't 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.
8. Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics*. 1999; 104: 607-9.
9. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín Oficial del Estado*, n° 174, (20 de julio de 2009).
10. Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. *Boletín Oficial del Estado*, n° 98 (24 de abril de 2012).
11. Arocas Casañ V, Mateo Carmona J, García Molina O, Fernández de Palencia Espinosa MA, Blázquez Álvarez MJ, De la Rubia Nieto MA, *et al.* Prescripción hospitalaria de medicamentos fuera de ficha técnica. *FarmHosp*. 2016; 40(2): 63-78.
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *ATC/DDD Index 2016*. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; [16/12/2015; 26/8/2016]. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>
13. López Martínez R, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Clemente Bautista S. Utilización de medicamentos en una UCI neonatal: estudio prospectivo. *FarmHosp*. 2005; 29(1): 26-9.
14. Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI y Ruiz-Extremera A. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label. *Med Intensiva*. 2016; 40(1): 1-8.
15. García López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, M. Fernández-Llamazares C. Utilización de medicamentos en condiciones off label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Anepediatr (Barc)*. 2017; 86(1): 28-36.
16. Lass J, Kaar R, Jogi K, Varendi H, Metsvanht T, Lutsar I. Drug utilization pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67: 1263-71.
17. 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.
18. O'Donnell CP, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2002; 110: e52.
19. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Manuel de prescripción Pediátrica*. 15ª Ed. Mexico: Intersistemas S.A.; 2008.
20. Rylance G. *British National Formulary for children*. BMJ Publishing Group Ltd; 2006.
21. Neubert A, Lukas K, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W. Drug utilization on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66: 87-95.
22. Kieran EA, O'Callaghan N, O'Donnell C. Unlicensed and off-label drug use in a Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta Paediatrica*. 2014; 103: 139-42.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Aportación a la literatura científica

Aunque el uso de fármacos fuera de ficha técnica y sin licencia es muy habitual en pediatría en general, y en las unidades de cuidados intensivos neonatales en particular, se presenta el primer trabajo que recoge por separado la realidad en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales española desde el cambio de legislación en 2009.

Nuestros resultados confirman los obtenidos en otros países de nuestro entorno, y evidencian la necesidad de que las Comisiones de Farmacia y Terapéutica protocolicen el uso de este tipo de fármacos en estas unidades en las que su uso es urgente y forman parte de la práctica habitual.

Introducción

Los niños hospitalizados están expuestos a muchos tipos de medicamentos¹. Sin embargo, muchos de és-

tos se utilizan frecuentemente en condiciones diferentes a las autorizadas en la ficha técnica (FT) o incluso no disponen de ella^{2,3,4}. Ya en 1998, Turner definió el uso Fuera de Ficha Técnica (FFT) como la utilización de los medicamentos autorizados fuera de los términos de su licencia del producto o de la autorización de comercialización en lo que respecta a la dosis, la indicación, la edad y la vía de administración, y los fármacos sin licencia como los medicamentos sin autorización de comercialización⁵. La prescripción FFT no fue una preocupación seria en Pediatría hasta que la evidencia comenzó a demostrar que la respuesta fisiológica de los niños a muchos fármacos difiere significativamente de la de los adultos. Actualmente, la información específica en la población pediátrica acerca de la dosis óptima, la farmacocinética, y las posibles reacciones adversas de muchos fármacos sigue siendo insuficien-

te. Éste es, probablemente, el resultado de la falta de ensayos clínicos controlados en la población pediátrica y la consiguiente escasez de datos cuantitativos y cualitativos. Además, hay varias razones subyacentes: los problemas éticos, la desconfianza de los padres, el bajo interés de la industria farmacéutica (bajos beneficios y dificultades en el desarrollo de las formulaciones pediátricas) y la escasa financiación de las autoridades gubernamentales⁶. En ausencia de datos específicos extraídos de ensayos clínicos en niños, los pediatras sólo pueden basarse en los resultados de estudios realizados en adultos, a pesar de que los niños tienen un metabolismo diferente. Esto implica, que la respuesta a los fármacos es casi siempre impredecible⁷. Este problema se ve incrementado por la falta de fórmulas comercializadas (jarabes, soluciones o suspensiones), que permitan la dosificación fraccionada adecuada al amplio intervalo de dosificación propio de esta población, especialmente de los neonatos, que es el subgrupo que más se ve afectado por la falta de información técnica y de formulaciones adecuadas⁸. Esto representa un dilema ético para el clínico, que tiene que prescribir un medicamento sin suficientes datos de seguridad o incluso evitar su uso, privando al niño de los posibles beneficios terapéuticos que a veces pueden ser vitales para tratar su patología. Los riesgos se incrementan en los recién nacidos debido a su inmadurez fisiológica, siendo mayores en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) por varias razones: múltiples prescripciones, enfermedades graves en prematuros muy inmaduros, bajo peso al nacer y avances tecnológicos que han permitido la supervivencia de bebés muy prematuros, con semanas de gestación anteriormente incompatibles con la vida.

En España, el proceso de autorización de medicamentos en condiciones FFT debe seguir las directrices del RD 1015/2009 de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales⁹ y del RD 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones¹⁰. Este último RD traslada la responsabilidad para autorizar la prescripción de un medicamento para su utilización en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica a la Comisión responsable de los protocolos terapéuticos u órgano colegiado equivalente de cada Comunidad Autónoma¹¹. Sin embargo, lo anteriormente expuesto resulta inviable en pacientes ingresados en unidades como las UCIN, en las que la administración de medicamentos es urgente y la prescripción FFT forma parte de la práctica habitual.

El objetivo de este estudio fue describir el perfil de utilización de medicamentos FFT y sin licencia en los recién nacidos en la UCIN de un hospital español de tercer nivel.

Métodos

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de tres meses de duración que se llevó a cabo en la UCIN de un hospital público de tercer nivel. Se incluyeron en este estudio todos los pacientes ingresados en esta unidad entre el 9 de noviembre de 2015 y el 9 de febrero de 2016 que recibieron algún tratamiento médico. Se excluyeron del análisis las prescripciones de sueros cristaloides, los sueros expansores del plasma (excepto albúmina), la nutrición parenteral, los antisépticos y las heparinas utilizadas para evitar la obstrucción del catéter. Los recién nacidos se dividieron en dos grupos: prematuros (edad gestacional < 37 semanas) y recién nacidos a término (edad gestacional ≥ 37 semanas). De cada niño se registraron la edad cronológica, la edad gestacional, el peso y todas las prescripciones realizadas durante su ingreso en la UCIN. De cada tratamiento se registró el fármaco prescrito, la presentación, la vía de administración, la dosis, la frecuencia, la duración y la indicación de la prescripción. Se analizaron todas las prescripciones tomando como referencia la FT oficial de cada medicamento aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, clasificándose éstas en tres grupos siguiendo los criterios publicados por Turner⁵: prescripciones según FT, prescripciones FFT y prescripciones sin licencia. Como prescripciones sin licencia se consideraron las de los medicamentos no autorizados por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, que incluyen las de los medicamentos extranjeros y las de las fórmulas magistrales, bien elaboradas en el Servicio de Farmacia o adquiridas de empresas externas. Además, las prescripciones FFT se clasificaron según la razón por la que no se ajustaban a la FT en cuatro grupos: dosis diferente a la aprobada, frecuencia diferente a la descrita, edad diferente a la aprobada o contraindicada, e indicación diferente a la aprobada. Los fármacos prescritos también se analizaron según el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC) establecido por la Organización Mundial de la Salud¹².

Durante el transcurso del estudio todos los documentos relacionados con el mismo estuvieron custodiados de manera segura y confidencial, siguiendo la Ley de protección de datos. Al tratarse de un estudio observacional y retrospectivo, y no existir ningún tipo de intervención sobre el paciente, no se consideró necesario solicitar el consentimiento informado ni su evaluación por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Resultados

Durante los tres meses del estudio se incluyeron 41 recién nacidos, el 46,3% de ellos prematuros (Tabla 1). Se realizaron 273 prescripciones (media de $6,65 \pm 3,28$ por paciente) de 48 fármacos diferentes. De ellas, el 53,1% (145) se prescribieron según FT, el 41,4% (113)

se prescribieron FFT y el 5,5% (15) fueron prescripciones de medicamentos sin licencia en España (figura 1). El 90,2% de los pacientes (37/41) recibió al menos un tratamiento FFT, con una media de 3 prescripciones FFT por paciente (rango 1-7). En el 42,5% de los casos la razón por la cual se consideró el fármaco FFT fue la edad de los pacientes, en el 31,0% fue la dosis prescrita, en el 16,8% la frecuencia, en el 8,8% dosis y frecuencia y sólo en el 0,9% el motivo de prescripción FFT fue la indicación. Los fármacos con más prescripciones FFT fueron ampicilina (18,6%) y gentamicina (16,8%) (Tabla 2). El grupo terapéutico según el código ATC con más prescripciones FFT fue el J (Antiinfecciosos para uso sistémico) con más del 50% de las prescripciones de este tipo (ver figura 2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de prescripción FFT entre los recién nacidos a término y los prematuros.

En cuanto a las prescripciones de fármacos sin licencia, la que más se repitió fue la de cafeína citrato para el tratamiento del síndrome apneico del prematuro (Tabla 3). Todos los medicamentos sin licencia fueron fór-

mulas magistrales, no registrándose ningún medicamento extranjero durante el periodo de estudio.

Tabla 1. Datos demográficos

Variables cualitativas	n	%
Niños	28	68%
Niñas	13	32%
Prematuros (<37 semanas de gestación)	19	46,3%
A término	22	53,7%
Bajo peso	6	15%
Normopeso	35	85%
Variables cuantitativas	media \pm DE	rango
Edad (días)	52,8 \pm 8,84	3-96
Peso (kg)	3,28 \pm 0,86	1,20-5,56
Edad gestacional (semanas)	35,9 \pm 4,22	26-41
Estancia en UCIN (días)	8,12 \pm 8,84	1-38

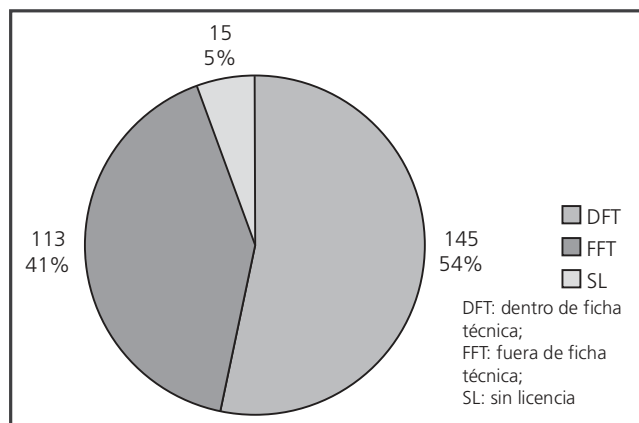


Figura 1. Tasa de prescripción según su adecuación a la ficha técnica.

Tabla 2. Prescripciones FFT

Fármaco	Nº de prescripciones FFT	% del total
Ampicilina	21	18,6%
Gentamicina	19	16,8%
Paracetamol iv/vo	10	8,8%
Colecalciferol	10	8,8%
Amikacina	6	5,3%
Vancomicina	6	5,3%
Fentanilo	6	5,3%
Tobramicina	6	5,3%
Ferroglicina	4	3,5%
Polivitamínico	4	3,5%
Cefotaxima	3	2,7%
Nistatina	3	2,7%
Dopamina	2	1,8%
Furosemida iv	1	0,9%
Cefazolina	1	0,9%
Anfoterina B liposomal	1	0,9%
Insulina rápida	1	0,9%
Clorazepato dipotásico vo	1	0,9%
Ketamina	1	0,9%
Levetiracetam iv	1	0,9%
Lidocaína iv	1	0,9%
Metadona iv	1	0,9%
Metamizol iv	1	0,9%
Midazolam iv	1	0,9%
Fenobarbital iv	1	0,9%
Ranitidina iv	1	0,9%
Total	113	100%

Tabla 3. Prescripciones sin licencia (SL)

Fármaco	Nº de prescripciones SL	% del total
Cafeína citrato	5	33,3%
Hidrocortisona suspensión	3	20,0%
Morfina 0,1% ampollas	2	13,3%
Fenobarbital suspensión	1	6,6%
Flecainida suspensión	1	6,6%
Furosemida jarabe	1	6,6%
L-tiroxina jarabe	1	6,6%
Tobramicina 15 mg/ml colirio	1	6,6%
Total	15	100%

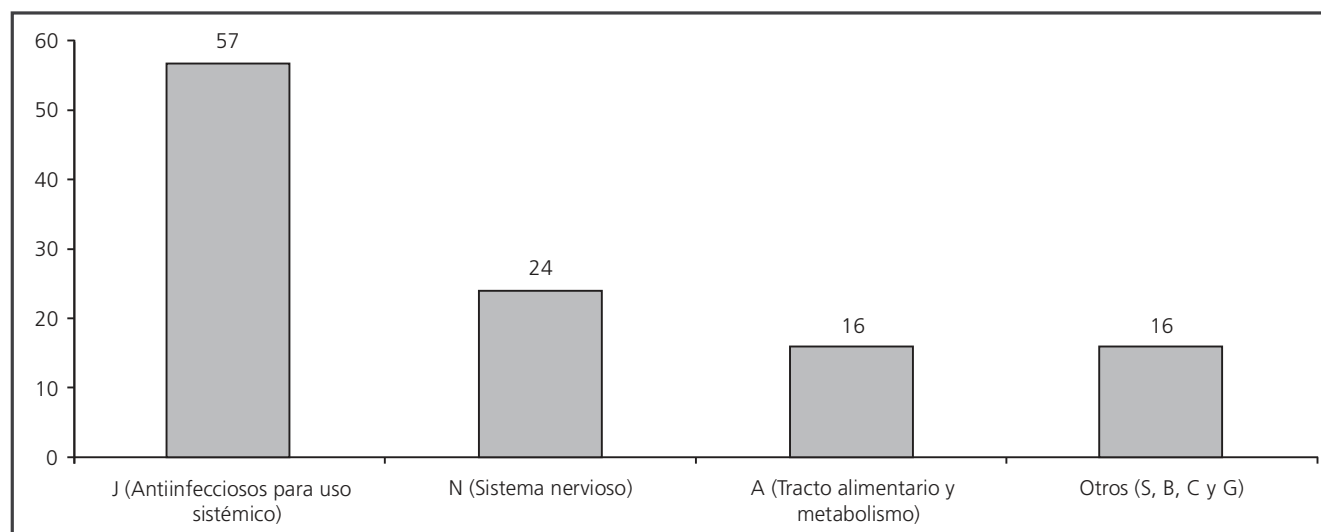


Figura 2. Prescripciones FFT por grupos terapéuticos.

Discusión

A pesar de la limitación de ser un estudio unicéntrico, el nuestro es el único realizado exclusivamente en una UCIN española en los últimos 10 años, y el primero desde el cambio de legislación de 2009. Se dispone de otro estudio similar realizado en el Hospital Vall d'Hebron¹³ en 2003 y de una reciente publicación que incluyó pacientes ingresados en las UCI neonatales y pediátricas del Hospital Universitario San Cecilio de Granada¹⁴. Otro estudio piloto realizado en el Hospital Gregorio Marañón (GM), incluyó pacientes ingresados únicamente en la UCI pediátrica¹⁵. Además, se han publicado varias series en UCIN y unidades de neonatología de otros países. En nuestro estudio el 41,4% de las prescripciones se consideraron FFT. Este porcentaje es ligeramente inferior al registrado en otras series de pacientes ingresados en UCI neonatales, como el 65% publicado en Estonia¹⁶, el 62% en Francia¹⁷, el 55% en Reino Unido⁶, el 50% en Italia³ o el 47% en Australia¹⁸. El estudio realizado en Vall d'Hebron en 2003, muestra una tasa de prescripción FFT del 50%, similar al de los estudios de los Hospitales San Cecilio y GM, ambos publicados en 2016, con tasas del 52% y 53,9% respectivamente y al de nuestro propio estudio (41,4%), por lo que parece que la situación ha cambiado muy poco en la última década. En el estudio del Hospital San Cecilio, que incluyó niños de hasta 14 años, la razón principal para que las prescripciones se consideraran FFT fue la dosis prescrita y en el realizado en el Hospital GM (donde el rango de edad llegaba hasta los 18 años) el principal motivo de uso FFT fue la indicación. En nuestro caso, al incluir únicamente pacientes recién nacidos, fue la edad la principal razón por la cual las prescripciones se consideraron FFT. Estos resultados coinciden con los trabajos publicados en Francia, Italia y Turquía en los que sólo se incluyeron pacientes de UCIN.

En nuestro estudio el grupo terapéutico con más prescripciones FFT fue el de los antiinfecciosos para uso sistémico. La ampicilina, que fue el antibiótico más prescrito FFT, sólo tiene indicación aprobada para mayores de un año. Sin embargo, las guías de práctica clínica pediátrica recomiendan su utilización en recién nacidos, tanto en profilaxis como en tratamiento¹⁹. Diferente es el caso de la gentamicina que, aunque si presenta indicación aprobada en recién nacidos, debe ser administrada según su FT con un intervalo de ocho horas; sin embargo en nuestro hospital se administró cada 24 horas en recién nacidos a término, cada 36 horas en prematuros entre 32-36 semanas de gestación y cada 48 horas en los pacientes muy prematuros (<32 semanas), con control farmacocinético en algunos de estos casos. Estos cambios de frecuencia también están avalados y protocolizados en las guías de práctica clínica pediátricas²⁰. En los estudios realizados en otros centros, los antiinfecciosos también son los fármacos más prescritos FFT, aunque existen diferencias en los antibióticos empleados (bencilpenicilina, amikacina, tobramicina, meropenem, piperacilina/tazobactam, cefotaxima y vancomicina)^{3,6,13,21,22}. Esta heterogeneidad en el uso de los antibióticos indica que los tratamientos empíricos con estos fármacos varían entre países e incluso entre las UCIN de una misma nación. Este hallazgo no sorprende, puesto que no existe consenso basado en ensayos clínicos a favor de un tratamiento antibiótico particular para la profilaxis y el tratamiento de la sepsis neonatal. Consecuentemente, la elección de los antibióticos depende de la experiencia de los diferentes facultativos y de la política antibiótica hospitalaria, más que de los estudios clínicos comparativos.

En cuanto a los fármacos sin licencia, éstos son necesarios cuando no existen formulaciones adecuadas para la administración de una dosis neonatal o pediátrica. Una de las formas de conseguir estas formulaciones es

a través de las fórmulas magistrales. Estas preparaciones pueden ser elaboradas en los Servicios de Farmacia de los Hospitales o encargadas a empresas externas acreditadas para ello. En nuestro estudio, el fármaco sin licencia más frecuentemente prescrito fue el citrato de cafeína que, aunque ya se encuentra comercializado en España, se sigue utilizando como fórmula magistral en nuestro hospital por razones de eficiencia. Su principal indicación en neonatos es aliviar el síndrome de la apnea del prematuro. A la cafeína se le ha atribuido un efecto antagonista de los receptores de la adenosina, con efectos estimulantes del Sistema Nervioso Central, y específicamente se le atribuyen propiedades de estimulación del centro respiratorio, aumento de la ventilación, disminución del umbral hasta la hipercapnia, aumento de la respuesta a la hipercapnia, aumento del tono del músculo esquelético, descenso de la fatiga del diafragma, aumento del metabolismo y elevación del consumo de oxígeno. El uso del citrato de cafeína como fórmula magistral, ha sido habitual durante muchos años, y se ha mantenido por razones de eficiencia, a pesar de la comercialización de una especialidad farmacéutica registrada. En nuestro estudio también ha resultado inferior el porcentaje de fármacos sin licencia (5,5%) en relación al publicado en otras series: 10% en Reino Unido⁶ y en Francia¹⁷, 11% en Australia¹⁸, 12% en Italia³ y 22% en Estonia¹⁶. Estos porcentajes están influenciados también por la tradición de cada país en la elaboración de fórmulas magistrales. Así, en un estudio holandés de 2001 se registró una tasa del 41% de tratamientos sin licencia elaborados por la farmacia del hospital para pacientes de la UCIN⁷. En el Hospital Vall d'Hebron la tasa de prescripción sin licencia también fue superior a la nuestra, registrando un 13%. En cambio, en los estudios más recientes, las tasas registradas han sido ligeramente inferiores. Así, encontramos porcentajes del 8,6% en el estudio llevado a cabo en el Hospital GM y del 5% en el trabajo del Hospital San Cecilio, tasa similar a la nuestra. Este descenso en la frecuencia de uso de fármacos sin licencia desde 2003 puede ser indicativo de que ha aumentado la cantidad de presentaciones comerciales disponibles adaptadas a las dosis pediátricas.

Por otro lado, desde el punto de vista legal, en España el uso de medicamentos en condiciones FFT precisa de una autorización previa por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica de las Comunidades Autónomas. Sin embargo, como se demuestra en nuestro estudio, la prescripción FFT en las UCIN es muy habitual y casi siempre urgente, ya que se trata de pacientes críticos, lo que hace inviable su autorización previa de manera individualizada. Por ello, sería conveniente tratar de protocolizar el uso FFT en las situaciones que se repiten con más asiduidad, como por ejemplo el tratamiento y la profilaxis antibiótica de la sepsis del recién nacido.

A nivel mundial, tanto la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como la Agencia Americana (FDA) han impulsado diversas medidas para incentivar la realización de ensayos clínicos en pediatría aunque, de momento, los resultados de estas iniciativas no parecen haberse reflejado en la actualización de las fichas técnicas y su adecuación a los pacientes críticos recién nacidos.

Declaración de autoría

Contribución de los autores:

Vicente Arocas Casañ: concepción, diseño del trabajo, recogida de datos, análisis e interpretación de datos, escritura del artículo.

Belén Cabezuelo Escribano: recogida de datos, análisis e interpretación de datos.

Beatriz Garrido Corro: diseño del trabajo, análisis e interpretación de datos, escritura del artículo y revisión crítica.

Pablo de la Cruz Murie: diseño del trabajo, recogida de datos y revisión crítica.

M^a José Blázquez Álvarez y M^a Amelia de la Rubia Nieto: escritura del artículo y revisión crítica

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener (ver documentos anexos).

Referencias

1. Kumar, Praveen *et al.* Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Current Patterns and Off-Label Use of Parenteral Medications. *The Journal of Pediatrics*. 2008; 152(3): 412-5.
2. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen 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(3): 277-87.
3. 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(4): 361-7.
4. Dessi A, Salemi C, Fanos V, Cuzzolin L. Drug treatments in a neonatal setting: focus on the off-label use in the first month of life. *Pharm World Sci*. 2010; 32: 120-4.
5. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off-label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 1998; 316: 343-5.
6. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off-label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1999; 80: F142-5.
7. 't 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.
8. Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics*. 1999; 104: 607-9.
9. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín Oficial del Estado*, n° 174, (20 de julio de 2009).
10. Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. *Boletín Oficial del Estado*, n° 98 (24 de abril de 2012).

11. Arocas Casañ V, Mateo Carmona J, García Molina O, Fernández de Palencia Espinosa MA, Blázquez Álvarez MJ, De la Rubia Nieto MA, *et al*. Prescripción hospitalaria de medicamentos fuera de ficha técnica. *Farm Hosp*. 2016; 40(2): 63-78.
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; [16/12/2015; 26/8/2016]. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>
13. López Martínez R, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Clemente Bautista S. Utilización de medicamentos en una UCI neonatal: estudio prospectivo. *Farm Hosp*. 2005; 29(1): 26-9.
14. Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero El y Ruiz-Extremera A. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label. *Med Intensiva*. 2016; 40(1): 1-8.
15. García López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, M. Fernández-Llamazares C. Utilización de medicamentos en condiciones off label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Anpediatr (Barc)*. 2017; 86(1): 28-36.
16. Lass J, Kaar R, Jogi K, Varendi H, Metsvanht T, Lutsar I. Drug utilization pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67: 1263-71.
17. 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.
18. O'Donnell CP, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off-label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2002; 110: e52.
19. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Manuel de prescripción Pediátrica*. 15ª Ed. Mexico: Intersistemas S.A.; 2008.
20. Rylance G. *British National Formulary for children*. BMJ Publishing Group Ltd; 2006.
21. Neubert A, Lukas K, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W. Drug utilization on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66: 87-95.
22. Kieran EA, O'Callaghan N, O'Donnell C. Unlicensed and off-label drug use in a Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta Paediatrica*. 2014; 103: 139-42.