

# SITUACIÓN DE USO DE FÁRMACOS EN NIÑOS:



## DEFINICIONES

Comité de Medicamentos Pediátricos de la AEP (CMED-AEP): AF Medina Claros, L Cabrera García, J Bravo Acuña, I Cuadrado Pérez, J Saavedra Lozano y MJ Mellado Peña

## INTRODUCCIÓN

En la Unión Europea menos del 50% de medicamentos pediátricos se han ensayado en niños, según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), estimándose prescripciones de fármacos no autorizadas en unidades neonatales del 90%, hospitalización pediátrica del 45% y medicina primaria del 10-20%<sup>1</sup>. Muchos productos, además, no tienen formulaciones pediátricas específicas, lo que plantea tanto dificultades prácticas como interferencias en el proceso de absorción y, secundariamente, en la distribución y metabolización de los fármacos. El resultado es la exposición de la población pediátrica a situaciones de riesgo y a efectos adversos importantes, incluso inadvertidos<sup>1-4</sup>.

En la actualidad, el desarrollo de medicamentos con datos específicos de eficacia y seguridad en la población pediátrica es una prioridad en países desarrollados. Con la entrada en vigor del Reglamento Europeo (EC) N° 1901/2006 de medicamentos para uso pediátrico<sup>5</sup> (26 de enero de 2007) se pretende mejorar la salud y la calidad de vida de los niños en Europa, garantizando que los nuevos medicamentos pediátricos y los ya comercializados estén plenamente adaptados a sus necesidades específicas. Los objetivos que se persiguen son los siguientes:

- Aumentar el desarrollo de medicamentos pediátricos;
- Asegurar que los medicamentos pediátricos se sometan a una investigación de calidad que ofrezca todas las garantías éticas;
- Asegurar que los medicamentos pediátricos estén debidamente autorizados para su administración a niños;
- Facilitar la difusión de la información disponible sobre la utilización de medicamentos a niños;
- Alcanzar estos objetivos sin someter a los niños a estudios clínicos innecesarios y sin retrasar la autorización de medicamentos destinados a otros grupos de población.

En las consideraciones éticas de la normativa para ensayos clínicos pediátricos, destacan las importantes diferencias farmacocinéticas, farmacodinámicas y reacciones adversas respecto a adultos. El niño está sujeto a procesos de crecimiento, maduración y enfermedades específicas de esta población<sup>6</sup>. Las compañías farmacéuticas no son proclives a realizar estudios pediátricos por su complejidad, problemas éticos en poblaciones tan vulnerables y por los beneficios económicos limitados. Entre las medidas destacadas del Reglamento, y con objeto de asegurar la eficacia de los medicamentos preservando su seguridad en esta población especial, resulta condición obligatoria para la industria farmacéutica presentar a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), para cualquier fármaco nuevo que se pretenda desarrollar en adultos, un Plan de Investigación Pediátrica (PIP) o bien solicitar la dispensa si no tuviese indicación en esta población. Se crea así conciencia en Europa de la necesidad

de que los fármacos destinados para los menores no se utilicen fuera de las condiciones de autorización establecidas en la ficha técnica (*off-label*) y que se administren con todas las garantías en niños.

Este documento resume la situación del uso de fármacos en niños, informando de las definiciones según la situación legal-administrativa y de dispensación de medicamentos. Pretende sensibilizar a los pediatras de la importancia del rigor en la prescripción de fármacos pediátricos, sopesando riesgo y beneficio. Es, además, una oportunidad para habituar al pediatra a consultar páginas que aportan información: Ficha Técnica (FT), fármacos disponibles en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>7</sup> y en Europa (EMA-EPARs)<sup>6,8,9</sup>.

## ESTADO DE LOS FÁRMACOS PARA USO EN NIÑOS. DEFINICIONES

Muchos fármacos administrados a niños no se han estudiado en ensayos clínicos pediátricos rigurosos (farmacocinética, eficacia, seguridad...) y no siempre son utilizados con evidencia científica. Existen fármacos “a priori” para población infantil con gran variabilidad en la dispensación y situación administrativo-legal de uso.

Según la legislación, los medicamentos aprobados sin reservas para niños en España deben tener reseñada la indicación pediátrica específica, el rango de edad, la dosis ajustada (por peso o superficie corporal) y formulación pediátrica detallada en FT<sup>5</sup>. Pero no siempre la FT está disponible y con frecuencia es incompleta: aparecen indicaciones sin especificar dosis para peso o superficie corporal, con referencia sólo para niños mayores o sin formulación pediátrica específica.

Es por ello que podemos diferenciar cuatro grandes categorías en función de las condiciones o no de autorización de los fármacos, y que pueden implicar distintos trámites de orden administrativo para su disponibilidad y uso:

1.- Fármacos autorizados para una indicación pediátrica: medicamentos cuya administración a toda o parte de la población pediátrica se ha autorizado y su indicación autorizada se especifica con precisión en el resumen de las características del producto (la ficha técnica). Se corresponde con medicamentos estudiados en ensayos pediátricos controlados donde se ha evaluado su farmacocinética, eficacia y seguridad en distintos grupos etarios.

2.- Fármacos utilizados fuera de las condiciones de autorización establecidas en la ficha técnica (FT) o fármacos *off-label*: uso clínico de medicamentos en condiciones distintas a las recogidas en FT, pero con suficiente aval científico, eficacia y seguridad claramente contrastadas en este uso<sup>10</sup>.

Escenarios de uso de fármacos *off-label* en pediatría:

2.1.- Medicamentos aprobados en niños con diferente dosis o intervalos de lo recomendado en FT. Ej.: gentamicina IV en neonatos en una dosis/día.

2.2.- Medicamentos aprobados en niños con indicación clínica diferente de la autorizada. Ej.: budesonida en displasia broncopulmonar.

2.3.- Medicamentos aprobados en niños con edad o peso distintos de la indicación utilizada. Ej.: budesonida en menores de 2 años.

2.4.- Medicamentos aprobados para administrar por vía diferente de la autorizada en FT. Ej.: metamizol IV en lactantes.

3.- Fármacos de uso compasivo<sup>10</sup>: utilización de un medicamento antes de su autorización en España en niños que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, tener cierta evidencia de su eficacia, o bien estar siendo sometido a ensayos clínicos.

4.- Fármacos para uso pediátrico no autorizados en España suministrados por Medicamentos Extranjeros (ME): fármacos necesarios para una enfermedad, no comercializados en España y sin especialidad farmacéutica con igual composición, forma farmacéutica o dosificación<sup>10</sup>. Para obtenerlo, se rellenan impresos oficiales A2 y A3 justificando la necesidad para el paciente y se dispensa por ME del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad o a través de los servicios correspondientes de las comunidades autónomas. En niños hospitalizados el trámite se realiza por farmacia hospitalaria. Es necesario adjuntar una receta para su dispensación. Ej.: niclosamida, gammaglobulina antivaricela.

A las categorías previas descritas en el Reglamento de medicamentos pediátricos y en el Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales podemos añadir otras situaciones que también encontramos en la práctica habitual:

5.- Fármacos sin FT: aquellos con información en guías farmacológica o de práctica clínica con enorme experiencia y difusión entre la comunidad científica, sin FT disponible en organismos oficiales<sup>7,9</sup>. Éstos pueden coincidir con los *off-label*. Ej.: dopamina, ketamina.

6.- Medicamentos que han modificado la forma farmacéutica, para poder administrarlos al niño: “Fórmulas Magistrales”: para un paciente individualizado, preparadas por farmacéutico, para cumplimentar una prescripción facultativa detallada de las sustancias que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario. Ej.: cafeína, preparación de jarabe a partir de comprimidos.

7.- Medicamentos sin ninguna información para niños en FT. Ej.: omeprazol IV.

8.- Medicamentos aprobados en adultos, pero contraindicados explícitamente en niños. Ej.: tetraciclina en menores de 8 años.

## COMENTARIOS

El empleo de fármacos en niños en España y en Europa conlleva gran variabilidad de situaciones legales-administrativas en la dispensación de medicamentos<sup>11</sup>. Fármacos sin condiciones de uso autorizadas para la población infantil se administran según criterios individuales; en muchos de los casos hay gran experiencia clínica que no es contraria a la evidencia científica y recogida en protocolos estandarizados. Una prescripción apropiada puede encontrarse entre la autorización sanitaria y la investigación y avalarse por experiencias clínicas, pero esto no justifica su empleo libre sin el adecuado conocimiento del estatus oficial del medicamento.

La diversidad de situaciones de fármacos pediátricos plantea una necesidad básica para los pediatras, obligándoles a conocer la responsabilidad médico-legal del uso no autorizado en niños (ensayos clínicos o medicamentos en uso compasivo). En estas situaciones el médico se compromete por escrito a comunicar efectos indeseables del tratamiento, tanto si se deben directamente al fármaco o no.

Es importante diferenciar fármacos en uso compasivo y medicamentos *off-label*. El primero es la utilización de un medicamento antes de su autorización en niños que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado; claramente diferenciado del empleo de medicamentos en condiciones distintas a las recogidas en FT, pero **con suficiente aval científico, eficacia y seguridad claramente contrastadas en este uso**, los fármacos *off-label*<sup>10</sup>.

Es obligado el cálculo racional de dosis pediátricas, no universalmente validado (dosis por edad, peso o superficie corporal). Las indicaciones más rigurosas recomiendan dosis por superficie corporal y debería ser la de referencia para dosis de fármacos desde neonatos hasta adolescentes. Cualquier ajuste de dosis debe basarse en estudios farmacocinéticos en distintos grupos etarios y no asumir, por ejemplo, que mayores de 40 kilogramos tomen dosis de adulto. Los volúmenes de distribución, metabolismo hepático y aclaramiento renal de fármacos no se pueden prever y, en ocasiones, adolescentes precisan dosis mayores que los adultos o lactantes precisan dosis más altas proporcionalmente que los niños mayores, como en caso de algunos antirretrovirales<sup>12,13</sup>.

El nuevo reglamento pediátrico crea una serie de requerimientos a la industria farmacéutica: normas de autorización de fármacos para niños y regulación del tipo de autorización pediátrica en el mercado. Esta nueva regulación facilita la relación entre Comités Éticos Pediátricos y EMA, y contempla modificaciones en estudios que hubiesen comenzado previamente. El desarrollo de productos pediátricos exigirá análisis rigurosos: prevalencia, incidencia en distintos grupos etarios, métodos de diagnóstico, prevención y tratamiento, demostrando el efecto que debe producir la sustancia analizada y beneficio terapéutico que se espera del fármaco.

Todos los pediatras deben estar sensibilizados de la necesidad de uso de fármacos pediátricos seguros y eficaces, evaluados adecuadamente en niños y autorizados por las agencias reguladoras (EMA) con unas condiciones de uso establecidas en la FT, pero asimismo deben tener en cuenta que muchos de los medicamentos no poseen esta información, pero están respaldados con una experiencia y aval científicos que apoyan su uso. Sería muy recomendable disponer de guías específicas pediátricas en las que se detalle la situación legal y administrativa de uso para cada principio activo y poder, de este modo, facilitar el uso adecuado y seguro de cada medicamento en niños.

## BIBLIOGRAFÍA

1. AF Medina Claros, MJ Mellado Peña, F Baquero Artigao. Bases para el uso clínico de fármacos para niños. Situación actual de uso de fármacos pediátricos en España. *An Pediatr Contin*. 2008; 6(6):380-384.
2. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. 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(1):77-83.

3. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5(5):703-18.
4. Bush A. Safety of medicines in children. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2(2):109-12.
5. Reglamento (CE) n° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico.
6. European Medicines Agency: Ethical considerations for clinical trials performed in children; EMA guidelines, 6 October 2006. En: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En: [www.aemps.es](http://www.aemps.es)
8. European Medicines Agency: Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children; EMA/11207/04. En: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
9. European Medicines Agency. European Public Assessment Reports (EPARs). En: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
10. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
11. European Medicines Agency: Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe; EMA/794083/2009. En: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
12. Fletcher CV, Brundage RC, Remmel RP, Page LM, Weller D, Calles NR, et al. Pharmacologic characteristics of Indinavir, Didanosine and Stavudine in Human Immunodeficiency Virus-infected children receiving combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(4):1029-1034.
13. Floren LC, Wiznia A, Hayashi S, Jayewardene A, Satnley K, Johnson G, et al. Nelfinavir pharmacokinetic s in stable human immunodeficiency virus-positive children: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 377. *Pediatrics* 2003; 112; e220-e227.