



# Normativa del uso de medicamentos en situaciones especiales

*Regulations of the use of medicines in special situations*

Beatriz Alonso Gómez, María de los Ángeles Pena Pardo y María del Mar García Saiz

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

## Resumen

El uso de medicamentos fuera de las condiciones autorizadas, habitualmente llamado uso fuera de ficha técnica o uso *off-label*, es una práctica extendida a todos los países y a numerosas especialidades. En España el uso de medicamentos en situaciones especiales se regula mediante el Real Decreto 1015/2009 que contempla el uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas, el uso compasivo de medicamentos en investigación y el uso de medicamentos extranjeros autorizados en otro país. Estos usos se consideran excepcionales y están indicados en pacientes que padecen enfermedades crónicas o graves y para los que no existen medicamentos autorizados que supongan una opción terapéutica eficaz. La autorización administrativa de esta práctica es diferente según el tipo de uso especial y puede variar según el centro sanitario o la comunidad autónoma. Es indispensable la obtención del consentimiento informado por escrito del paciente antes de que reciba el medicamento, así como su adecuado seguimiento para comprobar la eficacia del tratamiento, en ocasiones desconocida, y para vigilar su seguridad. La notificación de cualquier sospecha de reacción adversa detectada durante el uso de estos medicamentos debe ser comunicada siguiendo las prácticas de farmacovigilancia.

**Palabras clave:** Uso no autorizado. Uso compasivo. Medicamento extranjero. Consentimiento informado. Farmacovigilancia.

## Abstract

*The use of medicines for unauthorised conditions, usually called off-label use, is a widespread practice in all countries and in many specialties. In Spain, the use of medicines in special situations is regulated by Royal Decree 1015/2009, which contemplates the use of medicines under conditions different from those authorised, the compassionate use of medicines under investigation, and the use of foreign medicines authorised in another country. These uses are considered exceptional, and are indicated for patients suffering from chronic or serious diseases for which there are no authorised medicines that offer an effective therapeutic option. The administrative authorisation of this practice is different according to the type of special use, and may vary according to the health centre or the Autonomous Community. It is essential to obtain the patient's written informed consent before the drug is administered, as well as adequate follow-up to ensure the efficacy of the treatment, which is sometimes unknown, and to verify its safety. The notification of any suspected adverse reaction detected during the use of these medicines should be reported following Pharmacovigilance practices.*

**Keywords:** Unauthorised use. Off-label use. Compassionate use. Foreign medicines. Informed consent. Pharmacovigilance.

### Autor de correspondencia:

María del Mar García Saiz

E-mail: mmar.garcia@scsalud.es

Fecha de recepción: 15-04-2022

Fecha de aceptación: 05-05-2022

DOI: 10.24875/KRANION.M22000029

Disponible en internet: 20-06-2022

Kranion. 2022;17(Supl.1):3-9

[www.kranion.es](http://www.kranion.es)

## INTRODUCCIÓN

El uso de medicamentos en situaciones especiales, generalmente entendido como uso fuera de las condiciones de uso autorizadas, es una práctica, no mayoritaria pero sí frecuente, en relación con la prescripción y administración de medicamentos. Este tipo de usos se extiende a todos los países y a numerosas especialidades. Se trata de una práctica clínica legal que se encuentra amparada por una normativa específica, siempre que se cumplan los requisitos establecidos.

El uso de medicamentos fuera de las condiciones autorizadas, también conocido como uso *off-label* por su nomenclatura en inglés, se basa en la libertad de prescripción de los médicos, que pueden considerar que un paciente va a obtener un potencial beneficio clínico al utilizar un medicamento con base en determinantes teóricos o a ciertas evidencias científicas disponibles, dado que no se dispone de otras alternativas terapéuticas eficaces o estas han fracasado.

Bajo el término de uso de medicamentos en situaciones especiales también se incluye la administración de medicamentos extranjeros no comercializados en nuestro país, así como el uso de medicamentos que aún están en fase de investigación (uso compasivo de medicamentos en investigación). En este caso, cuando un medicamento está cerca de obtener la autorización de comercialización, es decir, ya se tienen evidencias de que el medicamento es eficaz, pueden establecerse procedimientos para que algunos pacientes sin alternativa terapéutica tengan un acceso precoz a dichos medicamentos.

La administración de medicamentos en situaciones especiales puede ser especialmente relevante en áreas terapéuticas en las que la actividad investigadora es muy intensa y el ritmo de evolución del conocimiento científico puede preceder a los trámites necesarios para incorporar dichos cambios en la ficha técnica del medicamento.

Uno de los casos más llamativos de uso fuera de las indicaciones autorizadas, en relación con un fármaco del campo de la neurología, es el de la gabapentina, autorizada a mitad de los años 90 como antiepileptico, cuya utilización en el dolor neuropático se extendió rápidamente a pesar de carecer de autorización para dicha indicación. De hecho, en 2001, el 83% de las prescripciones de gabapentina en EE.UU. eran para el tratamiento de síntomas o enfermedades no epilépticas<sup>1</sup>. Posteriormente, el tratamiento del dolor neuropático se incluyó en su ficha técnica, pero aun así se ha seguido utilizando para otras indicaciones no autorizadas como el trastorno bipolar, el déficit de atención, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos del sueño o la ansiedad.

La pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha proporcionado otro ejemplo de uso de medicamentos fuera de las condiciones autorizadas de uso. Así, en la primera fase de la pandemia se recurrió a medicamentos comercializados que, de forma teórica o con base en el tratamiento de otras enfermedades virales

o inflamatorias, podían ser potencialmente útiles. El uso de interferón, hidroxichloroquina o algunos antivirales se basó en evidencias indirectas, demostrándose posteriormente que no eran eficaces y podían producir más riesgo que beneficio<sup>2-4</sup>. La pandemia de COVID-19 nos ha enseñado que el uso de medicamentos fuera de las indicaciones autorizadas no resuelve problemas terapéuticos, siendo necesario obtener evidencias científicas a partir de ensayos clínicos adecuadamente diseñados.

Si bien el uso de medicamentos en situaciones especiales puede suponer una oportunidad terapéutica para muchos pacientes, lo cierto es que también puede ocasionar inconvenientes derivados de la aparición de reacciones adversas y/o de la falta de eficacia cuando las evidencias científicas son escasas, así como aquellas dificultades con que se puede encontrar el paciente en el acceso a dicho medicamento, que no cumpliría las condiciones de financiación. Además, para el propio médico prescriptor esta práctica puede suponer una carga administrativa por los diversos requerimientos que deben cumplirse.

En esta revisión se describen los aspectos normativos relacionados con el uso de medicamentos en situaciones especiales en nuestro país, así como determinados aspectos prácticos que es necesario conocer cuando se va a utilizar un medicamento no autorizado/comercializado en España o fuera de sus condiciones de uso autorizadas.

## ASPECTOS LEGALES Y ADMINISTRATIVOS RELACIONADOS CON EL USO DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES

A nivel europeo, el Reglamento (CE) n.º 726/2004, 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<sup>5</sup>, permite el uso compasivo de los medicamentos no autorizados a un grupo de pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitadora, o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. Establece que dicho medicamento deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien estar siendo sometido a ensayos clínicos, y circunscribe su uso al ámbito hospitalario.

En nuestro país, la Ley de Garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios (Ley 29/2006, actualmente modificada por el Real Decreto Legislativo 1/2015)<sup>6,7</sup> ya establecía las bases para la disponibilidad de medicamentos en situaciones específicas y autorizaciones especiales. En concreto, posibilitaba la prescripción de medicamentos no autorizados a pacientes no incluidos en un ensayo clínico con el fin de atender necesidades especiales de tratamientos en pacientes concretos en forma de uso compasivo siguiendo la normativa europea.

Por tanto, hasta el año 2009 hablábamos exclusivamente de uso compasivo al referirnos al uso de medicamentos en situaciones especiales, pero la publicación del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales<sup>8</sup>, que se desarrolla a continuación, estableció la diferencia entre los usos de medicamentos autorizados fuera de las condiciones de uso establecidas en su ficha técnica, el uso compasivo (referido a medicamentos en investigación aún no autorizados ni comercializados) y el uso de medicamentos extranjeros.

En concreto, el Real Decreto 1015/2009 contempla los siguientes tres tipos de usos y formas de acceder a medicamentos en situaciones específicas y autorizaciones especiales (Tabla 1):

- Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas, es decir, en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada. Se denomina habitualmente acceso o uso «fuera de ficha técnica», y debe ser individualizado y de carácter excepcional, limitado a situaciones en las que se carece de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente.
- «Uso compasivo» de medicamentos en investigación, referido a la utilización de un medicamento, antes de su autorización en España, en pacientes que padecen una enfermedad crónica o grave y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento debe estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización o bien estar siendo sometido a ensayos clínicos.
- Uso de medicamentos no autorizados en España, pero sí en otros Estados/países. Suele denominarse acceso a «medicamentos extranjeros». Debe cumplirse que en España no haya un medicamento con igual composición o que no exista un medicamento autorizado que constituya una alternativa adecuada para ese paciente.

En nuestro país, la tramitación (incluso vía telemática) para el acceso a estos usos de medicamentos «especiales» y las circunstancias asociadas a su uso (como las notificaciones de farmacovigilancia, recomendaciones de uso y los puntos de contacto en las comunidades autónomas para los medicamentos extranjeros) se realiza mediante la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>1</sup>.

Si bien la actual regulación pretendía agilizar los trámites administrativos en estas situaciones clínicas comprometidas<sup>9</sup>, lo cierto es que es necesario cumplir una serie de requerimientos administrativos que enlentecen el proceso y pueden resultar complejos para el profesional sanitario. Además, el abordaje administrativo es variable según comunidades autónomas y centros sanitarios.

En el primer caso (acceso fuera de las condiciones autorizadas según la ficha técnica) son los centros sanitarios, normalmente vía comisiones de farmacia y/o las comunidades autónomas mediante los órganos competentes de las consejerías de sanidad, los que autorizan o no estos usos y se encargan de velar por la información a los pacientes y la farmacovigilancia. El médico responsable del tratamiento tiene que justificar este uso en la historia clínica, informar adecuadamente al paciente y obtener su consentimiento, así como respetar las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico del centro. Aunque no es necesario que la AEMPS autorice estos usos, puede elaborar recomendaciones de uso si se prevé un riesgo para los pacientes cuando se trata de medicamentos sometidos a prescripción médica restringida, o si va a suponer un impacto asistencial relevante. Si hay recomendaciones de la AEMPS, deben tenerse en cuenta en la elaboración de protocolos terapéuticos asistenciales de los centros sanitarios.

En el segundo caso (uso compasivo de medicamentos en investigación) se da la necesidad de autorización individual por parte de la AEMPS, si bien, con carácter previo, el promotor del ensayo clínico o el solicitante de la autorización de comercialización deben manifestar su disposición a suministrar el medicamento en investigación para uso compasivo. Además, el acceso al uso de medicamentos en investigación puede efectuarse mediante uno de los siguientes procedimientos:

- Autorización de acceso individualizado: el centro hospitalario solicita el acceso a medicamentos en investigación de forma individualizada a la AEMPS, previo visto bueno de la dirección del centro. La solicitud debe acompañarse de un informe clínico del médico responsable en el que se justifique la necesidad del medicamento para el paciente y se indique la duración prevista del tratamiento.
- Autorizaciones temporales de utilización: la AEMPS dicta una resolución de autorización temporal de utilización de medicamentos en investigación al margen de un ensayo clínico. Se utiliza este procedimiento cuando el medicamento está en una fase avanzada de la investigación clínica, o cuando ya se ha solicitado la autorización de comercialización, y siempre que se prevea su utilización para un grupo significativo de pacientes. Dicha autorización incluye los requisitos y las condiciones en las cuales puede utilizarse el medicamento en investigación sobre la base de los resultados procedentes de la investigación clínica en marcha.

En el tercer caso, de solicitud de medicamentos no autorizados en España (medicamentos extranjeros), la AEMPS es quien autoriza la importación de dicho medicamento con carácter excepcional. La solicitud individualizada se presenta a la AEMPS mediante las consejerías de sanidad o la dirección del centro hospitalario, y debe acompañarse de la consiguiente prescripción facultativa,

<sup>1</sup> <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/>

**TABLA 1.** Características de las diferentes modalidades de uso de medicamentos en situaciones especiales según la normativa vigente en nuestro país

<b>Tipo de uso especial</b>	<b>Estado del medicamento</b>	<b>Condiciones para su uso</b>	<b>Características de la autorización</b>	<b>Organismo que autoriza</b>	<b>Papel del médico responsable</b>
– Uso fuera de las condiciones autorizadas o uso off-label	– Medicamento autorizado y comercializado en España	– Utilización para una condición no autorizada (indicación, tipo de paciente, pauta de administración, etc.), según evidencias científicas y protocolo terapéutico-asistencial del centro	– Autorización individualizada para cada paciente y con carácter excepcional	– Centros sanitarios y/o Comunidades Autónomas (órganos competentes de las Consejerías de Sanidad)	– Justificar el uso en la historia clínica – Respetar restricciones en prescripción y/o dispensación y protocolo terapéutico asistencial del centro – Informar al paciente y obtener su consentimiento – Notificar las sospechas de reacciones adversas según prácticas del SEFV
– Uso compasivo	– Medicamento en investigación, previo a su autorización: fase avanzada de la investigación clínica, o ya se ha solicitado la autorización de comercialización	– Utilización según condiciones de ensayos clínicos	– Autorización individualizada para cada paciente o autorización temporal de utilización al margen de un ensayo clínico: si se prevé su utilización para un grupo significativo de pacientes	– AEMPS	– El promotor manifiesta su conformidad a dispensar el medicamento – Notificar las sospechas de reacciones adversas a la AEMPS – Recoger datos de seguimiento
– Uso de medicamentos extranjeros	– Medicamento no autorizado en España pero sí en otro Estado/país	– Utilización según ficha técnica del país de origen	– Autorización individual para cada paciente o autorización según protocolo de utilización elaborado por AEMPS	– AEMPS a petición de las Consejerías de Sanidad o de la dirección del centro hospitalario	– Prescribir y elaborar informe clínico justificativo – Informar al paciente y obtener su consentimiento – Notificar las sospechas de reacciones adversas según prácticas del SEFV – Recoger datos de seguimiento

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; SEFV: Sistema Español de Farmacovigilancia.

del informe clínico sobre la necesidad del tratamiento para el paciente, de la duración estimada y de la documentación científica si fuera necesaria.

Cuando se producen situaciones de desabastecimiento de un medicamento autorizado en España, la AEMPS suele autorizar su importación sin necesidad de aportar dicha documentación. Además, la AEMPS puede elaborar protocolos que establezcan las condiciones para la utilización de un medicamento no autorizado en España cuando se prevea su necesidad para una subpoblación significativa de pacientes.

## SITUACIONES CLÍNICAS EN LAS QUE SE ACCEDE A MEDICAMENTOS EN CONDICIONES ESPECIALES

Habitualmente, se llega a estos usos especiales en pacientes que padecen enfermedades crónicas o gravemente debilitantes o que pueden poner en peligro sus vidas y para los que no existen medicamentos autorizados que permitan tratarles obteniendo una respuesta clínica satisfactoria. Estas circunstancias suelen darse en pacientes la mayoría de las veces vulnerables, tanto por sus características fisiológicas particulares (niños y adolescentes, embarazadas y personas de edad avanzada)<sup>10,11</sup>, como debido a sus enfermedades concomitantes (p. ej., insuficiencia renal e insuficiencia hepática) y su enfermedad principal (enfermedades raras, enfermedades psiquiátricas, cáncer y enfermedades *de novo* como la COVID-19)<sup>12</sup>.

En el campo de la neurología, a lo largo de los años se ha recurrido a usos especiales para el tratamiento de la epilepsia en pediatría, dado que los antiepilepticos en ocasiones no tenían indicación para niños. También en enfermedades con pocas alternativas terapéuticas como la demencia, en enfermedades graves como la esclerosis múltiple o la miastenia o incluso en la profilaxis de la migraña. Ciertas publicaciones científicas describen que los porcentajes más elevados de prescripción fuera de ficha técnica se dan con los medicamentos psicotrópicos<sup>13,14</sup>.

A continuación, se describen algunos ejemplos de estos usos especiales en la práctica clínica de las especialidades de neurología y psiquiatría<sup>15-20</sup>:

- Antidepresivos como la duloxetina y su uso en el dolor de la fibromialgia; o fluoxetina en el trastorno de personalidad *borderline* y en el dolor de la fibromialgia.
- Antipsicóticos como la risperidona en el síndrome de Gilles de la Tourette, síntomas psicóticos y conductuales de las demencias, estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos de la personalidad; o quetiapina en el abuso de sustancias, trastornos de la conducta alimentaria, insomnio, ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo y síntomas psicóticos y conductuales de las demencias.

- Antiepilepticos como el topiramato en abuso de sustancias y en el tratamiento agudo de la migraña, o la gabapentina en insomnio, ansiedad, trastorno bipolar, fibromialgia y cefalea.
- El donepezilo en síntomas psicóticos y conductuales de la demencia frontotemporal y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.
- La trazodona en el insomnio puro (no asociado a estados mixtos de depresión y ansiedad) de pacientes ancianos.

## OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE PARA EL USO DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES

El consentimiento informado es el documento legal mediante el cual un paciente acepta voluntariamente una actuación que puede afectar a su salud, como puede ser la participación en un estudio de investigación o, en este caso, la administración de un medicamento en situaciones especiales. El paciente debe haber sido informado correctamente sobre el objetivo, los procedimientos, alternativas, beneficios y potenciales riesgos del tratamiento (Tabla 2)<sup>21</sup>. Es, por tanto, el máximo exponente del principio de autonomía del paciente y garantiza su protección.

Como se ha señalado anteriormente, la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales constituye una vía de acceso al tratamiento de pacientes vulnerables, refractarios al tratamiento estándar y que sufren una enfermedad gravemente debilitante o que incluso pone en riesgo su vida.

En líneas generales, la normativa relativa a los medicamentos en situaciones especiales, contenida en el Real Decreto 1015/2009, establece que el consentimiento informado en los tres casos posibles (uso de medicamentos en investigación, en condiciones diferentes a las autorizadas y medicamentos extranjeros) debe ser firmado por el paciente o su representante legal, constituyendo un requisito imprescindible para la autorización del acceso individualizado de los fármacos. Además, este debe ser recogido por el médico prescriptor y la dirección del centro hospitalario debe asegurarse de que se ha obtenido, siempre por escrito (no solo oral), antes de la administración del medicamento conforme a lo establecido en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica<sup>22</sup>.

Sin embargo, hay determinadas puntualizaciones para cada tipo de uso que es necesario precisar:

- En el caso de un medicamento en investigación, si bien el consentimiento informado es imprescindible antes de la administración del medicamento, «no formará parte de la solicitud de autorización a la Agencia».
- Para el uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, esto es, en condiciones

**TABLA 2.** Información que debe proporcionarse al paciente y condiciones para la obtención del consentimiento informado para el uso de medicamentos en situaciones especiales\*

Identificación del paciente
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nombre y apellidos</li> <li>– N.º de historia clínica en el centro</li> </ul>
Contenido de la información proporcionada
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nombre del/de los medicamento/s que recibirá</li> <li>– Indicación para la que lo recibirá</li> <li>– Breve explicación del medicamento, incluyendo datos farmacológicos relevantes explicados en un lenguaje claro</li> <li>– Posibles beneficios y finalidad del tratamiento</li> <li>– Posibles riesgos generales del medicamento y personalizados para el paciente (según su situación clínica)</li> <li>– Contraindicaciones y precauciones que debe tener</li> <li>– Alternativas al tratamiento, en caso de existir</li> </ul>
Consentimiento del paciente o su representante legal
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Se debe obtener el consentimiento informado por escrito, con dos copias, una para el paciente y otra para el centro</li> <li>– El paciente debe firmar el consentimiento, con la posibilidad de que lo haga un representante legal</li> <li>– El médico debe estar correctamente identificado y firmar el consentimiento</li> <li>– El documento debe estar fechado</li> <li>– Debe ofrecerse la posibilidad de revocar el consentimiento en cualquier momento</li> </ul>
Advertencias y aclaraciones
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Se debe informar al paciente sobre el significado e implicaciones del uso de medicamentos en situaciones especiales</li> <li>– Se debe indicar al paciente la importancia de notificar a su médico responsable la aparición de cualquier situación clínica que acontezca durante la administración del fármaco, incluyendo reacciones adversas</li> </ul>

\*En el caso de uso compasivo de medicamentos en investigación, la información debería ampliarse siguiendo la Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP/CI), de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2021<sup>21</sup>.

distintas de las incluidas en la ficha técnica, «el médico responsable debe justificar en la historia clínica del paciente la necesidad del uso del medicamento e informarle de sus posibles beneficios y riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002».

– Si se trata de un medicamento extranjero, no autorizado en España: «el consentimiento informado del paciente o de su representante, si bien será imprescindible antes de la administración del medicamento, no formará parte de la solicitud de autorización a la Agencia».

## SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES BAJO TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES

Según establece la normativa actual, los profesionales sanitarios son los encargados de notificar las sospechas de reacciones adversas, tanto de los medicamentos autorizados como de aquellos que se han utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas, debiendo enviarse lo más rápido posible al centro autonómico de farmacovigilancia correspondiente a su ámbito asistencial mediante las vías que tenga a su disposición (generalmente, mediante el sistema de «Tarjeta amarilla», habitualmente accesible en formato electrónico en la mayoría de los centros sanitarios o en la dirección: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)). Asimismo, es responsabilidad de los profesionales sanitarios mantenerse

actualizados e informados sobre los datos de seguridad relativos a los fármacos frecuentemente empleados (Artículo 6 del Real Decreto 577/2013, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano)<sup>23</sup>.

Por tanto, el seguimiento de los pacientes tratados con medicamentos destinados a usos especiales debería ser indistinguible del realizado con otros fármacos, y constituye un aspecto clave en la práctica clínica habitual.

La responsabilidad en el seguimiento de los pacientes bajo tratamiento farmacológico de uso especial viene especificada en el artículo 21 del Real Decreto 1015/2009, en el que se establece que el médico debe «garantizar, en su caso, que los pacientes tratados cumplen con las condiciones del protocolo de utilización autorizado, y cumplimentar los formularios de recogida de datos de seguimiento cuando así se requiera». Asimismo, es el médico responsable del tratamiento el que debe notificar las sospechas de reacciones adversas siguiendo la normativa aplicable en cada momento.

La recogida y análisis de los datos de seguridad de los medicamentos en estos usos especiales es de gran relevancia, ya que puede proporcionar información para futuros pacientes que reciban ese tratamiento.

## OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

Es importante conocer que no se permite que los titulares de autorización de comercialización de un medicamento, es decir, el laboratorio farmacéutico que lo

comercializa, desarrolle actividades de promoción o publicidad de un medicamento para su uso en condiciones no autorizadas con el fin de evitar que esta práctica se extienda y no sea una excepción.

Por otra parte, hay que valorar siempre la repercusión que dicho uso pueda tener para el paciente desde el punto de vista económico. Por ejemplo, si se prescribe fuera de las condiciones autorizadas un medicamento de visado, es posible que el paciente deba abonar el coste total del medicamento, ya que la indicación no coincidirá con las condiciones de financiación de ese medicamento.

Por último, en 2020 se sometió a consulta pública un proyecto de reglamento que modificará el Real Decreto 1015/2009 al haberse detectado una serie de aspectos que pueden ser optimizados, así como situaciones no contempladas hasta el momento que deben regularse. Por tanto, lo reflejado en esta revisión podría modificarse si esta iniciativa legislativa se lleva finalmente a cabo.

## CONCLUSIONES

Debido a la rapidez con la que avanza el conocimiento científico, cada vez es y será más frecuente la necesidad de prescribir medicamentos en condiciones especiales (la mayoría de las veces fuera del uso autorizado). En nuestro país existe una normativa específica que regula estos usos especiales de medicamentos y establece procedimientos administrativos para su autorización, aunque en ocasiones la gestión puede resultar complicada para el prescriptor. En estas situaciones es indispensable el diálogo y entendimiento entre el profesional sanitario y el paciente, lo que se consigue en el acto del consentimiento informado (que debe ser plasmado por escrito). Además, una vez prescrito el medicamento, es primordial el seguimiento del paciente, especialmente atendiendo a posibles reacciones adversas, o a la falta de eficacia.

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

### Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta revisión no se ha realizado experimentación en seres humanos ni en animales.

### Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Peckham AM, Evoy KE, Ochs L, Covvey JR. Gabapentin for off-label use: Evidence-based or cause for concern? *Subst Abuse*. 2018;12:1178221818801311.
2. Singh TU, Parida S, Lingaraju MC, Kesavan M, Kumar D, Singh RK. Drug repurposing approach to fight COVID-19. *Pharmacol Rep*. 2020;72(6):1479-508.
3. Singh B, Ryan H, Kredo T, Chaplin M, Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 2(2):CD013587.
4. Cui X, Sun J, Minkove SJ, Li Y, Cooper D, Couse Z, et al. Effects of chloroquine or hydroxychloroquine treatment on non-SARS-CoV2 viral infections: A systematic review of clinical studies. *Rev Med Virol*. 2021;31(6):e2228.
5. Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, 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 [Internet]. España: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado, DOUE núm.136, de 30 de abril de 2004, pp. 1-33. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2004-80948>
6. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios [Internet]. España: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado, BOE núm. 178, de 27 de julio de 2006, pp. 28122-65. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-13554>
7. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios [Internet]. España: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado, BOE núm. 177, de 25 de julio de 2015, pp. 62935-3030. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343>
8. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales [Internet]. España: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado, BOE núm. 174, de 20 de julio de 2009, pp. 60904-13. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-12002>
9. Avendaño Solá C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(11):425-6.
10. Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, Johnson TD, Neville KA, Paul IM, et al.; American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics*. 2014;133(3):563-7.
11. Wesley BD, Sewell CA, Chang CY, Hatfield KP, Nguyen CP. Prescription medications for use in pregnancy—perspective from the US Food and Drug Administration. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(1):21-32.
12. Fung A, Yue X, Wigle PR, Guo JJ. Off-label medication use in rare pediatric diseases in the United States. *Intractable Rare Dis Res*. 2021;10(4):238-45.
13. Chen H, Reeves JH, Fincham JE, Kennedy WK, Dorfman JH, Martin BC. Off-Label use of antidepressant, anticonvulsant, and antipsychotic medications among Georgia Medicaid Enrollees in 2001. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:972-82.
14. Mojtabai R, Olfson M. The search for new off-label indications for antidepressant, antianxiety, antipsychotic and anticonvulsant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(1):26-36.
15. Chouinard G. The search for new off-label indications for antidepressant, antianxiety, antipsychotic and anticonvulsant drugs. *Rev Psychiatr Neurosci*. 2006;31(3):168-76.
16. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Health-Syst Pharm*. 2014;71:394-402.
17. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(18):1889-900.
18. Soyka M, Müller CA. Pharmacotherapy of alcoholism - an update on approved and off-label medications. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(12):1187-99.
19. Nourredine M, Jurek L, Angerville B, Longuet Y, de Ternay J, Derveaux A, et al. Use of topiramate in the spectrum of addictive and eating disorders: A systematic review comparing treatment schemes, efficacy, and safety features. *CNS Drugs*. 2021; 35(2):177-213.
20. Hu C, Zhang Y, Tan G. Advances in topiramate as prophylactic treatment for migraine. *Brain Behav*. 2021;11(10):e2290.
21. Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP/CI) [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Departamento de Medicamentos de Uso Humano, Área de Ensayos Clínicos; versión de 22 de abril de 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo8a-Ins-AEMPS-EC.pdf>
22. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. B.O.E.núm.274, de 15 de noviembre de 2002, pp 40126-32 <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2002-22188>
23. Real Decreto 577/2013, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. B.O.E.núm.179, de 27 de julio de 2013, pp 55066-92 <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2013-8191>.