

026-23/CNFV/DFV/DNFD
18 de julio de 2023

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA ALERTA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS EN CONDICIONES FUERA DE LAS AUTORIZADAS O FUERA DE INDICACIONES O FUERA DE ETIQUETA (“OFF LABEL”) DETECTADAS EN LOS REPORTES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

PRODUCTO DEL ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE LAS NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS RECIBIDAS EN EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Antes de que un medicamento esté disponible en el mercado ha debido demostrar, en base a los estudios clínicos, un balance beneficio-riesgo favorable. La aprobación para comercialización de medicamentos depende de la evaluación que realizan las agencias reguladoras de medicamentos. En nuestro país esta función la cumple la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud, esta información es evaluada y aprobada durante el proceso de registro sanitario de los medicamentos.

Los estudios clínicos desarrollados por los laboratorios fabricantes de medicamentos y evaluados por las autoridades reguladora de medicamentos nos permiten determinar la eficacia y seguridad del medicamento previo a la comercialización, nos confirman también las indicaciones terapéuticas, la posología o dosis óptimas, las vías de administración, datos farmacológicos y el perfil de reacciones adversas más frecuentes para la molécula.

Otro de los requisitos que evalúan las agencias reguladoras de medicamentos antes de que cualquier medicamento sea autorizado para su comercialización es la evaluación de las fichas técnicas o monografías. Estas son una descripción del producto en cuanto a sus propiedades químicas, farmacéuticas, farmacológicas, su uso clínico y perfil de seguridad. Constituyen la base de información, destinada a los profesionales de la salud, sobre cómo usar de forma eficaz y segura los medicamentos. El prospecto o inserto es un elemento destinado a proporcionar información tanto a los pacientes como al profesional de salud, para que el medicamento se utilice de forma correcta.

La prescripción de medicamentos fuera de etiqueta (*off label*) se define como aquellas que se realizan en condiciones distintas a las indicadas en la monografía o prospecto (inserto) y, por lo tanto, diferentes para las que fueron autorizados y registrados. Esto implica la prescripción de medicamentos con diferente indicación, posología (dosis e intervalo), vía de administración, así como su uso en edades y pesos diferentes.

En muchos casos, este tipo de prescripción no cuenta con suficiente evidencia científica; por lo tanto, la eficacia y seguridad no han sido demostradas mediante estudios clínicos rigurosos. En los usos *off label*, el balance beneficio/riesgo no ha sido demostrado.

Situación en Panamá:

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido entre mayo de 2021 y julio de 2023, 125 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos donde se reportan 128 medicamentos utilizados bajo la categoría “uso off label”. De estos medicamentos, el 72.66% (n=93) fueron usados para una indicación no aprobada, mientras que el 27.34% (n=35), corresponden al uso de medicamentos según pauta posológica no aprobada (Cuadro #1).

Cuadro # 1: Número de medicamentos reportados según el tipo de “uso off label” descrito en los formularios de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia entre mayo de 2021 y julio de 2023

Medicamentos reportados	Tipos de usos off label identificados		Total
	Uso de medicamento para indicación no aprobada	Uso de medicamento según pauta posológica no aprobada	
Número	93	35	128
Porcentaje	72.66%	27.34%	100%

Fuente: Formularios de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Mayo de 2021 a julio de 2023.

El 99.2% (n=124) de los reportes de “usos off label” se recibieron a través de notificaciones que provienen de la industria farmacéutica (Cuadro #2).

Cuadro # 2: Número de reportes de “uso off label” recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia a través del formulario de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos entre mayo de 2021 y julio de 2023, según tipo de notificador

Medicamentos reportados	Tipo de Notificador		Total
	Industria Farmacéutica	Profesional de la Salud	
Número	124	1	125
Porcentaje	99.2%	0.8%	100%

Fuente: Formularios de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Mayo de 2021 a julio de 2023.

De acuerdo con el nivel anatómico del sistema de clasificación Anatómico, Terapéutico y Químico (ATC), los grupos de medicamentos más frecuentemente reportados por su “uso off label” (Cuadro # 3) corresponden a los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, 37.5% (n=48), seguido por el sistema genitourinario y hormonas sexuales (28.1%, n=36), el sistema digestivo y el metabolismo (11.7%, n=15) y el sistema nervioso (8.59%, n=11).

Cuadro # 3: Frecuencia de medicamentos reportados al Centro Nacional de Farmacovigilancia por su uso “off label” entre mayo de 2021 y julio de 2023, según el nivel anatómico del sistema de clasificación Anatómico, Terapéutico y Químico (ATC)

Nivel Anatómico del sistema de clasificación ATC	Número	Porcentaje
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	48	37.5%
Antiinfecciosos para uso sistémico	4	3.13%
Medicamentos dermatológicos	1	0.78%
Preparaciones hormonales sistémicas, excluyendo hormonas sexuales e insulinas	4	3.13%
Sangre y otros órganos hematopoyéticos	3	2.34%
Sistema cardiovascular	5	3.90%
Sistema digestivo y metabolismo	15	11.72%
Sistema genitourinario y hormonas sexuales	36	28.13%
Sistema musculoesquelético	1	0.78%
Sistema nervioso	11	8.59%
Total	128	100%

Fuente: Formularios de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Mayo de 2021 a julio de 2023.

Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores:

En el grupo de los Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, observamos que el 15.63% (n=20) corresponden al nivel subterapéutico de fármacos antineoplásicos (cuadro #4). Dentro de este subgrupo, podemos mencionar a los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (cetuximab), inhibidores del CD38 (daratumumab), inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (axitinib), otros inhibidores de la proteína quinasa (lenvatinib, regorafenib y sorafenib) e inhibidores del proteasoma (bortezomib). Ver Cuadro #5.

Cuadro # 4: Frecuencia de medicamentos reportados al Centro Nacional de Farmacovigilancia por su “uso off label” entre mayo de 2021 y julio de 2023, según el nivel subterapéutico del sistema de clasificación Anatómico, Terapéutico y Químico (ATC)

Nivel anatómico	Nivel Subterapéutico	Número	Porcentaje
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	Agentes antineoplásicos	20	15.63 %
	Inmunoestimulantes	8	6.25%
	Inmunosupresores	16	12.5%
	Terapia endocrina	4	3.13%
Antiinfecciosos para uso sistémico	Antibacteriales para uso sistémico	3	2.34%
	Antivirales para uso sistémico	1	0.78%
Medicamentos dermatológicos	Agentes para dermatitis, excluyendo los corticoides	1	0.78%
Preparaciones hormonales sistémicas, excluyendo hormonas sexuales e insulinas	Hormonas hipofisarias e hipotalámicas y sus análogos	4	3.13%
Sangre y otros órganos hematopoyéticos	Agentes antitrombóticos	3	2.34%
Sistema cardiovascular	Agentes betabloqueantes	2	1.56%
	Agentes modificadores de lípidos	1	0.78%
	Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	2	1.56%
Sistema digestivo y metabolismo	Agentes para el tratamiento de las alteraciones causadas por el ácido	2	1.56%
	Medicamentos usados en diabetes	11	8.59%
	Vitaminas	2	1.56%
Sistema genitourinario y hormonas sexuales	Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital	33	25.78%
	Urológico	3	2.34%
Sistema musculoesquelético	Preparados antigotosos	1	0.78%
Sistema nervioso	Psicoanaléptico	9	7.03%
	Antiepilépticos	2	1.56%
Total		128	100%

Fuente: Formularios de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia Mayo de 2021 a julio de 2023.

El 12.5% (n=16) de los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, corresponden al nivel subterapéutico de fármacos inmunosupresores, tales como los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (Adalimumab y etanercept), inhibidores de interleucinas (ustekinumab) e inmunosupresores selectivos (Natalizumab y tofacitinib). Ver cuadro #5.

Cuadro # 5: Frecuencia de agentes antineoplásicos e inmunomoduladores usados off label e identificados en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia entre mayo de 2021 y julio de 2023

	Nivel Subterapéutico	Nivel subterapéutico o Farmacológico	Nivel subterapéutico o Farmacológico o químico	Medicamento	Número	Porcentaje	
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	Agentes antineoplásicos	Anticuerpos monoclonales	Inhibidores del factor de crecimiento epidérmico	Cetuximab	7	5.47%	
			Inhibidores del CD38	Daratumumab	6	4.69%	
		Inhibidores de la proteína quinasa	Inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular	Axitinib	1	0.78%	
			Otros inhibidores de la proteína quinasa	Lenvatinib	1	0.78%	
				Regorafenib	2	1.56%	
				Sorafenib	2	1.56%	
		Otros antineoplásicos	Inhibidores del proteasoma	Bortezomib	1	0.78%	
		Inmunostimulantes	Inmunostimulantes	Interferones	Interferón Beta 1-b	8	6.25%
		Inmunosupresores	Inmunosupresores	Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa	Adalimumab	2	1.56 %
					Etanercept	10	7.81%
	Inhibidores de interleucinas			Ustekinumab	2	1.56%	
	Inmunosupresores selectivos			Natalizumab	1	0.78 %	
				Tofacitinib	1	0.78%	
	Terapia endocrina	Hormonas y agentes relacionados	Antiantiandrogénicos	Enzalutamida	2	1.56%	
			Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas	Goserelina	1	0.78%	
Leuprorelina				1	0.78%		
Total					48	37.48%	

Fuente: Formularios de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Mayo de 2021 a julio de 2023.

Sistema genitourinario y hormonas sexuales:

El segundo nivel subterapéutico de medicamentos más frecuentemente reportados por su “uso off label” son las hormonas sexuales y moduladores del sistema genital (25.78%, n=33). En el cuadro #6, se observa que el 13.28% (n=17) corresponden a fármacos antiandrogénicos en combinación con estrógenos (ciproterona + etinilestradiol), siendo principalmente utilizados para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico.

Las indicaciones aprobadas para esta combinación de principios activos son las siguientes:

- ❖ Tratamiento del acné androgénico-dependiente moderado a severo (con o sin seborrea) y/o hirsutismo, en mujeres en edad reproductivas.
- ❖ Para el tratamiento del acné, se debe usar exclusivamente en caso de ausencia de respuesta al tratamiento tópico o la antibioterapia sistémica.
- ❖ Puesto que la combinación ciproterona + etinilestradiol también actúa como anticonceptivo hormonal, no debe administrarse junto con otros anticonceptivos hormonales.

El 10.16% (n=13) corresponde a anticonceptivos hormonales de uso sistémico: drospirenona en combinación con etinilestradiol (3.90%, n=5), estradiol en combinación con dienogest (4.69%, n=6), medroxiprogesterona (0.78%, n=1) y levonorgestrel (0.78%, n=1).

El 2.34% (n=3) describía el uso de sildenafil en mujeres embarazadas para el tratamiento del índice bajo de líquido amniótico. Sin embargo, la indicación aprobada para este inhibidor de fosfodiesterasa-5 es el tratamiento de la disfunción eréctil en población masculina.

Cuadro # 6: Frecuencia de medicamentos que actúan sobre el sistema genitourinario y hormonas sexuales usados “off label” e identificados en los reportes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia entre mayo de 2021 y julio de 2023

	Nivel Subterapéutico	Nivel Subterapéutico / Farmacológico	Subnivel Terapéutico/ Farmacológico/ Químico	Medicamento	Número	Porcentaje
Sistema genitourinario y hormonas sexuales	Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital	Andrógenos	Antiandrógenos estrógenos	Ciproterona + etinilestradiol	17	13.28%
		Contraceptivos hormonales para uso sistémico	Combinación de estrógenos y progestágenos	Drospirenona + etinilestradiol	5	3.90%
				Estradiol + dienogest	6	4.69%
			Progestágenos	Medroxiprogesterona	1	0.78%
				Levonorgestrel	1	0.78%
		Estrógenos	Estrógenos naturales y semisintéticos, monofármaco	Estradiol	1	0.78%
		Progestágenos	Derivado de pregnadieno	Dienogest	2	1.56%
		Urológico	Medicamentos usados en disfunción eréctil	Sildenafil	3	2.34%
Total					36	28.11%

Fuente: Formularios de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Mayo de 2021 a julio de 2023.

Sistema digestivo y el metabolismo:

En el grupo de medicamentos que actúan sobre el sistema digestivo y el metabolismo, los fármacos usados en el tratamiento de la diabetes (8.59%, n=11) representan la mayor frecuencia de usos off label de este grupo (Cuadro # 7). Dentro de este grupo, se incluyen los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (dapagliflozina), los análogos del péptido similar a glucagón tipo I (liraglutida y semaglutida), insulinas y análogos de acción prolongada (insulina glargina) y la combinación de medicamentos orales que reducen la glucosa en sangre (dapagliflozina + metformina).

Cuadro # 7: Frecuencia de medicamentos que actúan sobre el sistema digestivo y el metabolismo utilizados “off label” e identificados en los reportes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia entre mayo de 2021 y julio de 2023

	Nivel Subterapéutico	Nivel Subterapéutico/ Farmacológico	Subnivel Terapéutico/ Farmacológico/ Químico	Medicamento	Número	Porcentaje
Sistema digestivo y el metabolismo	Agentes para el tratamiento de las alteraciones causadas por el ácido	Agentes contra las úlceras pépticas y el reflujo gastroesofágico	Inhibidores de la bomba de protones	Esomeprazol	2	1.56%
	Medicamentos usados en diabetes	Medicamentos que reducen la glucosa en sangre, excluyendo a las insulinas	Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2	Dapagliflozina	3	2.34%
			Análogos del péptido similar a glucagón tipo 1	Liraglutida	1	0.78%
			Combinación de medicamentos orales que reducen la glucosa en sangre	Semaglutida	2	1.56%
				Dapagliflozina + metformina	2	1.56%
	Insulinas y análogos	Insulinas y análogos de acción prolongada	Insulina glargina	3	2.34%	
Vitaminas	Multivitaminas, combinación	Multivitaminas con minerales	Multivitaminas y minerales	2	1.56%	
Total					15	11.7%

Fuente: Formularios de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Mayo de 2021 a julio de 2023.

Sistema nervioso:

Tal como se observa en el cuadro #8, de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, los antidepresivos son el grupo de fármacos más frecuentemente utilizados de forma off label (6.25%, n=8), seguido por los fármacos antiepilépticos (1.56%, n=2). Tras la evaluación para el establecimiento de la probabilidad de relación causal fármaco antiepiléptico (lamotrigina)-reacción adversa, se pudieron identificar posibles factores de riesgos que, en ese caso, pudieron contribuir al desarrollo de reacciones adversas cutáneas graves. Siendo estos, la dosis administrada y la rápida escalada de dosis. Ver la nota de seguridad de medicamentos 027-23/CNFV/DFV/DNFD de 19 de julio de 2023, titulada: “Factores de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas cutáneas asociadas a la administración de lamotrigina”.

Cuadro # 8: Frecuencia de medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso, usados “off label” e identificados en los reportes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia entre mayo de 2021 y julio de 2023

	Nivel Subterapéutico	Nivel Subterapéutico / Farmacológico	Subnivel Terapéutico/ Farmacológico/ Químico	Medicamento	Número	Porcentaje
Sistema nervioso	Psicoanalépticos	Antidepresivos	Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina	Fluvoxamina	1	0.78%
				Bupropión	1	0.78%
			Otros antidepresivos	Desvenlafaxina	3	2.34%
				Esketamina	3	2.34%
	Antipsicóticos	Antipsicóticos atípicos (Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas)	Quetiapina	1	0.78%	
	Antiepiléptico	Antiepilépticos	Derivados de ácido grasos	Ácido valproico	1	0.78%
Otros antiepilépticos			Lamotrigina	1	0.78%	
Total					11	8.58%

Fuente: Formularios de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Mayo de 2021 a julio de 2023.

Medicamentos más frecuentemente utilizados bajo uso “off label”:

Según esta revisión, los fármacos más frecuentemente utilizados bajo uso “off label” son: ciproterona + etinilestradiol (13.28%; n=17), Etanercept (7.81%, n=10), interferón beta 1-b (6.25%; n=8), cetuximab (5.48%, n=7), daratumumab (4.69%; n=6), estradiol + dienogest (4.69%; n=6) y drospirenona + estradiol (3.90%; n=5).

Otros medicamentos reportados al Centro Nacional de Farmacovigilancia por su uso off label:

Nivel Anatómico	Nivel Subterapéutico	Nivel Farmacológico o Químico
Medicamentos dermatológicos (n=1)	Agentes para dermatitis, excluyendo los corticoides (n=1)	Anticuerpos monoclonales: 1. <u>Inhibidores de la señalización de la interleucina-4 e interleucina-13:</u> • Dupilumab (0.78%; n=1)
Preparaciones hormonales sistémicas, excluyendo hormonas sexuales e insulinas (n=4)	Hormonas hipofisarias e hipotalámicas y sus análogos (n=4)	Hormonas hipotalámicas 1. <u>Somatostatina y sus análogos:</u> • Octreótido (0.78%; n=1)
		Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y sus análogos: 1. <u>Somatropina y sus análogos:</u> • Somatropina (2.34%; n=3)
Sangre y otros órganos hematopoyéticos (n=3)	Agentes antitrombóticos (n=3)	<u>Inhibidores de la agregación plaquetaria:</u> • Ácido acetilsalicílico (1.56%; n=2)
		<u>Inhibidores directos del Factor X:</u> • Rivaroxabán (0.78%; n=1)
Sistema cardiovascular (n=5)	Agentes betabloqueantes (n=2)	<u>Agente bloqueante beta, selectivo:</u> • Metoprolol (1.56%; n=2)
	Agentes modificadores de lípidos (n=1)	<u>Inhibidores de la hidroximetilglutaril CoA reductasa:</u> • Rosuvastatina (0.78%; n=1)
	Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (n=2)	<u>Antagonistas de los receptores de angiotensina II y diuréticos:</u> • Candesartán + hidroclorotiazida (0.78%; n=1)
<u>Antagonistas de los receptores de angiotensina II, otras combinaciones (antagonistas de canales de calcio y diuréticos):</u> • Valsartán + Amlodipina + Hidroclorotiazida (0.78%; n=1)		
Sistema musculoesquelético (n=1)	Preparados antigotosos (n=1)	<u>Preparados que inhiben la producción de ácido úrico:</u> • Colchicina (0.78%; n=1)

Fuente: Formularios de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Mayo de 2021 a julio de 2023.

Algunos ejemplos de usos off label reportados al Centro Nacional de Farmacovigilancia:

❖ **Usos para indicaciones no aprobadas:**

Medicamento	Uso off label	Indicación aprobada
Axitinib	Cáncer de huesos	<ul style="list-style-type: none"> ❖ En combinación con avelumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado. ❖ En combinación con pembrolizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado. ❖ Como monoterapia en el tratamiento de carcinoma de células renales avanzado después de que falla una de las terapias sistémicas previas.
Multivitaminas con minerales	Mejora del lenguaje en el niño autista	Prevención y tratamiento de estados deficitarios de vitaminas, como en situaciones de dietas inadecuadas, falta de apetito o convalecencia.
Ácido acetilsalicílico	Tratamiento de la falta de aire	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Está indicado en adultos para la profilaxis secundaria tras un primer evento isquémico coronario o cerebrovascular de: <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio • Angina estable o inestable • Angioplastia coronaria • Accidente cerebrovascular no hemorrágico transitorio o permanente. • Reducción de la oclusión del injerto después de realizar un by-pass coronario.
	Tratamiento de la hipertensión arterial (3 tabletas cada día)	
Ciproterona + etinilestradiol	Síndrome de ovario poliquístico	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Tratamiento del acné androgénico-dependiente moderado a severo (con o sin seborrea) y/o hirsutismo, en mujeres en edad reproductivas. ❖ Para el tratamiento del acné, se debe usar exclusivamente en caso de ausencia de respuesta al tratamiento tópico o la antibioterapia sistémica. ❖ Puesto que la combinación ciproterona + etinilestradiol también actúa como anticonceptivo hormonal, no debe administrarse junto con otros anticonceptivos hormonales.
Tofacitinib	Alopecia areata	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Artritis reumatoide ❖ Artritis psoriásica ❖ Espondilitis anquilosante ❖ Colitis ulcerosa ❖ Artritis idiopática juvenil
Quetiapina	Enfermedad de Alzheimer	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Tratamiento de la esquizofrenia ❖ Tratamiento del trastorno bipolar: <ul style="list-style-type: none"> • Para el tratamiento de episodios maníacos de moderados a graves en el trastorno bipolar • Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar. • Para la prevención de la recurrencia de episodios maníacos o depresivos en pacientes con trastorno bipolar que previamente han respondido al tratamiento con quetiapina

		<ul style="list-style-type: none"> ❖ El tratamiento adicional de los episodios depresivos mayores en pacientes con trastorno depresivo mayor que no ha tenido una respuesta óptima al tratamiento con antidepresivos en monoterapia.
Adalimumab	Penfigoide cicatricial	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Artritis reumatoide ❖ Artritis idiopática juvenil ❖ Artritis asociada a entesitis ❖ Espondilitis anquilosante ❖ Artritis psoriásica ❖ Psoriasis ❖ Psoriasis pediátrica en placa ❖ Hidradenitis supurativa ❖ Enfermedad de Crohn ❖ Enfermedad de Crohn pediátrica ❖ Colitis ulcerosa ❖ Colitis ulcerosa pediátrica ❖ Uveítis ❖ Uveítis pediátrica
Sildenafil	Índice bajo de líquido amniótico	Tratamiento de la disfunción eréctil

Fuente: Formularios de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Mayo de 2021 a julio de 2023.

❖ **Dosis y/o frecuencia de dosis no aprobada**

Medicamento	Intervalo de dosis off label	Intervalo de dosis aprobado
Natalizumab	Esclerosis múltiple: 300 mg IV cada 6 semanas	Esclerosis múltiple: Infusión intravenosa de 300 mg durante 1 hora cada 4 semanas
Sorafenib	Cáncer de tiroides: 600 mg al día, administrando 1 tableta y media en la mañana y una tableta y media en la noche. Nota: cada comprimido (recubierto) contiene 200 mg de sorafenib.	Carcinoma diferenciado de tiroides: 600 mg al día dividido en dos dosis separadas por un intervalo de 12 horas. La primera dosis es de 2 comprimidos de 200 mg y la segunda dosis del día es de un comprimido de 200 mg.
Lamotrigina	Epilepsia en monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> • Media tableta en la noche (50 mg) por 4 días • Media tableta en la mañana (50 mg) y media tableta por la noche (50 mg) por 4 días • Media tableta en la mañana (50 mg), media tableta al mediodía (50 mg) y media tableta en la noche (50 mg) por 4 días • Media tableta en la mañana (50 mg), media tableta al mediodía (50 mg) y 1 tableta en la noche (100 mg) por 4 días • Una tableta en la mañana (100 mg), media tableta al mediodía (50 mg) y 1 tableta en la noche (100 mg) por 4 días • Una tableta en la mañana (100 mg), 1 tableta al mediodía (100 mg) y 1 tableta en la noche (100 mg). 	Epilepsia en monoterapia: Semana 1 y 2: 25 mg al día (una vez al día) Semana 3 y 4: 50 mg al día (una vez al día) Dosis de mantenimiento habitual: 100 – 200 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 50 -100 mg como máximo, cada una o dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima. Algunos pacientes han necesitado tomar 500 mg/día para alcanzar la respuesta deseada. Observación: No se deben superar ni la dosis inicial ni la subsiguiente escalada de dosis debido al riesgo de que se produzca erupción cutánea, incluyendo erupciones cutáneas graves, tales como el Síndrome de Stevens Johnson,

		necrólisis epidérmica tóxica, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos).
Cetuximab	Cáncer colorrectal: 500 mg/m ² una vez cada 2 semanas	En todas las indicaciones, cetuximab se administra una vez a la semana. La primera dosis es de 400 mg de cetuximab por m ² de superficie corporal. Todas las dosis semanales posteriores son de 250 mg de cetuximab por m ² cada una.
Etanercept	Artritis reumatoide: 50 mg dos veces a la semana	Artritis reumatoide: La dosis recomendada es 25 mg de etanercept administrado 2 veces a la semana. Alternativamente, una dosis de 50 mg administrada 1 vez a la semana ha demostrado ser segura y eficaz.
	50 mg una vez al día	
	50 mg cada 21 días	
Interferón beta 1-b	Esclerosis múltiple Administrar los días: lunes, miércoles y viernes Administrar los días: lunes y viernes	Se debe comenzar con 62.5 microgramos por vía subcutánea en días alternos e ir aumentando paulatinamente hasta una dosis de 250 microgramos en días alternos.
Enzalutamida	Cáncer de próstata: Primer mes: tomar 160 mg cada día.	La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (4 cápsulas blandas de 40 mg) en una sola dosis diaria oral.
	Segundo mes: tomar 120 mg cada día.	
	Cáncer de próstata: Tomar 2 cápsulas (80 mg) por la mañana y a lo largo del día tomar las otras dos cápsulas (80 mg) para completar la dosis diaria de 160 mg.	

Fuente: Formularios de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Mayo de 2021 a julio de 2023.

Información para los profesionales de la salud:

- ❖ La prescripción off label puede consistir tanto en la prescripción en una indicación distinta a la aprobada, como en utilizar el medicamento en una población de pacientes en la que no se encuentre autorizado, el uso con diferente dosis, y diferente duración de tratamiento o vía de administración.
- ❖ Las agencias reguladoras de medicamentos garantizan un balance beneficio/riesgo favorable para el medicamento únicamente en las condiciones de uso establecidas en la monografía o inserto.
- ❖ La industria farmacéutica está obligada a no realizar promoción del uso del medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas, ni distribuir ningún tipo de material que, de forma, indirecta pudiera estimular su uso.
- ❖ La prescripción en condiciones diferentes a las autorizadas cae dentro de la esfera de la práctica clínica, y por lo tanto, en el ámbito de responsabilidad del médico prescriptor y los profesionales de salud involucrados en la cadena de atención del paciente.
- ❖ Consulte las siguientes notas de seguridad de medicamentos, relacionadas a usos off label:
 - Nota de seguridad de medicamentos 0366/CNFV/DNFD de 10 de abril de 2013, titulada: El uso no aprobado de Avastin en degeneración macular y comunicación de casos de fascitis necrotizante.

- Nota de seguridad de medicamentos 0842/CNFV/DNFD de 14 de julio de 2014, titulada: Uso de medicamentos en indicaciones y otras condiciones no aprobadas (off-label).
- Nota de seguridad de medicamentos 1408/CNFV/DFV/DNFD de 28 de octubre de 2014, titulada: Basiliximab no ha demostrado su eficacia, ni seguridad para el trasplante de corazón.
- Nota de seguridad de medicamentos 217/CNFV/DFV/DNFD de 11 de diciembre de 2017, titulada: Flutamida: Casos graves de hepatotoxicidad asociado al uso fuera de las condiciones autorizadas.
- Nota de seguridad de medicamentos 0140/CNFV/DFV/DNFD de 20 de octubre de 2017, titulada: Bendamustina (Levact): Incremento en la mortalidad asociado a usos fuera de indicación “usos off label”.
- Nota de seguridad de medicamentos 010-22/CNFV/DFV/DNFD de 19 de mayo de 2022, titulada: Denosumab: riesgo de hipercalcemia grave y potencialmente mortal por su uso no indicado en pacientes menores de 18 años.

Recomendaciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia:

- ❖ Exhortamos a los profesionales de la salud y pacientes a utilizar los medicamentos bajo las indicaciones aprobadas por la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. El uso de medicamentos en indicaciones terapéuticas no aprobadas, dosis o posologías no aprobadas, vías de administración no aprobadas, puede poner en riesgo la seguridad del paciente, causar reacciones adversas y/o fallas en la terapia, ya que en estas condiciones el balance Beneficio/Riesgo del medicamento no está demostrado.
- ❖ Solicitamos a los laboratorios fabricantes de medicamentos, desarrollar actividades de minimización de riesgos, contenidas o no en los Planes de Manejo de Riesgos de sus productos, orientadas a la prevención de usos off label, recordando la responsabilidad del fabricante sobre la seguridad de sus medicamentos; y sobre todo porque esta práctica puede tener consecuencias adversas para los pacientes y los sistemas de salud.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas, les recomendamos notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSa), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Si desea recibir información sobre farmacovigilancia puede suscribirse a nuestra base de contactos del Centro Nacional de Farmacovigilancia en el siguiente enlace: <https://uat2-minsa.panamadigital.gob.pa:8082/registro>

Para finalizar, le agradecemos haga extensiva esta información a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

1. SPERANZA, N. y TAMOSIUNAS, G. 2016. Uso de medicamentos fuera de prospecto. Uso off label de medicamentos: ¿un mal necesario? Vol. 7 (2)
2. Blanco-Reina, E et al. 2015. Estudio de las prescripciones farmacológicas en niños a nivel de atención primaria: evaluación de los usos off-label o fuera de ficha técnica. Atención primaria. Vol. 47 (6): 344-350.
3. MEÑORO, M. et al. 2020. Análisis del uso de fármacos fuera de indicación autorizada en hematología y oncología. Revista Colombiana de Cancerología. Vol. 24 (1):3-10.
4. Base de datos de reacciones adversas a medicamentos del Centro Nacional de Farmacovigilancia. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 18 de julio de 2023.

PD: El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

ED/MD-----última línea-----