



## Prescripción *off-label* de antiasmáticos en Atención Primaria

I. Casares Alonso<sup>a</sup>, A. Cano Garcinuño<sup>b</sup>, A. Blanco Quirós<sup>c</sup>, I. Pérez García<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Pediatra. CS de Venta de Baños. Venta de Baños, Palencia. España • <sup>b</sup>Pediatra. CS de Villamuriel de Cerrato. Palencia. España • <sup>c</sup>Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid. España • <sup>d</sup>Pediatra. CS Jardínillos. Palencia. España.

Publicado en Internet:  
3-septiembre-2015

Irene Casares Alonso:  
ireneacasaresalonso@gmail.com

### Resumen

**Introducción y objetivos:** se denomina prescripción *off-label* a la realizada fuera de las condiciones autorizadas en la ficha técnica de un medicamento. En Atención Primaria se publican cifras globales de prescripción *off-label* en diferentes países del 3-67%. El objetivo del estudio ha sido conocer la intensidad de este tipo de prescripción en el caso de los antiasmáticos en un periodo reciente, en Castilla-León (España).

**Métodos:** se analizaron las prescripciones correspondientes al subgrupo terapéutico R03 (medicamentos para enfermedades obstructivas respiratorias) realizadas a menores de 14 años entre 2005-2010 en el sistema público de salud autonómico. La información sobre el uso *off-label* se presenta en número de prescripciones consumidas de antiasmáticos a dosis y/o edades no recomendadas en su ficha técnica.

**Resultados:** se realizaron 394 876 prescripciones de antiasmáticos a una población expuesta de 1 580 229 personas/año. Los menores de cuatro años fueron los que más antiasmáticos recibieron. La máxima prescripción de broncodilatadores ocurrió en menores de dos años, la de montelukast y corticoides inhalados monofármaco al año de edad. El 46% de las prescripciones de salbutamol sistémico y el 15,9% de las de la terapia de mantenimiento se prescribieron *off-label*.

**Conclusiones:** el estudio muestra un uso importante de antiasmáticos a edades muy tempranas en las que es difícil hacer el diagnóstico de asma y un consumo notable de fármacos controladores a dosis y/o edades no autorizadas. La prescripción *off-label* no presupone una prescripción inadecuada, pero debería tener un beneficio real para el paciente y estar apoyada por avales científicos que justifiquen su uso.

#### Palabras clave:

- Uso *off-label*
- Antiasmáticos
- Estudios de utilización de medicamentos
  - Atención Primaria
    - Niños
    - Estudios retrospectivos

## Off-label prescription of anti-asthmatic agents in Primary Care

### Abstract

**Introduction and objectives:** off-label prescribing is when performed outside of the official information of the product. Overall figures of off-label prescribing in primary care in different countries are 3-67%. The aim of the study was to determine the intensity of this type of prescription in anti-asthmatic agents in a recent period of time, in Castilla y León.

**Methods:** the requirements for the therapeutic subgroup R03 (anti-asthmatic agents) prescribed in children less than 14 years of age in the Castilla-León health service from 2005 to 2010 were analyzed. Information on off-label prescribing is shown in number of anti-asthmatic prescriptions consumed at doses and/or at ages not recommended in its technical specifications.

**Results:** a total of 394 876 prescriptions for anti-asthmatic agents were performed to an exposed population of 1 580 229 person-years. Children under four years received the highest levels of anti-asthmatic agents. The maximum prescription of bronchodilators occurred in children under 2 years, and of montelukast and single inhaled corticosteroids at one year of age. 46% of prescriptions of systemic salbutamol and 15.9% of maintenance therapy prescriptions were made in an off-label manner.

**Conclusions:** the study shows an important and very early use of anti-asthmatic agents at ages where it is difficult to make a diagnosis of asthma and also a remarkable consumption of controller therapy at not authorized dose and/or ages. Off-label prescription do not presuppose inappropriate prescription but it should have a real benefit to the patient and be supported by scientific guarantees to justify its use.

#### Key words:

- Off-label use
- Anti-asthmatic agents
  - Drug utilization studies
    - Primary Care
      - Children
- Retrospective studies

Cómo citar este artículo: Casares Alonso I, Cano Carcinuño A, Blanco Quirós A, Pérez García I. Prescripción *off-label* de antiasmáticos en Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria. 2015;17:237-46.

## INTRODUCCIÓN

La utilización de un medicamento comercializado en condiciones no autorizadas en su ficha técnica se conoce en la literatura científica anglosajona como uso *off-label*. La ficha técnica es un documento requerido por las autoridades sanitarias previo a la autorización de un medicamento. Contiene la información que los profesionales sanitarios necesitan conocer para utilizar de forma segura y eficaz el fármaco. Estas condiciones de autorización pueden variar para un medicamento concreto comercializado por diferentes laboratorios en el mismo país, y también varían para el mismo medicamento en diferentes países.

Los criterios más referenciados de uso de fármacos al margen de lo aprobado en su ficha técnica incluyen su utilización en indicaciones, edades, dosis, vías de administración o en formatos farmacéuticos no autorizados<sup>1,2</sup>.

El porcentaje de prescripciones de este tipo varía en los distintos estudios en función del grupo de medicamentos analizados, del lugar en que se realiza la prescripción (Atención Especializada o Primaria), y de otros factores. Es más frecuente en salas hospitalarias, especialmente neonatales, de cuidados intensivos y quirúrgicos<sup>3-5</sup> (11-80% de prescripciones). Para enfermedades alérgicas y/o respiratorias se sitúa entre el 3 y el 56% de las prescripciones y alcanza hasta el 78% de pacientes<sup>6-8</sup>. En Atención Primaria las cifras globales de prescripción *off-label* notificadas oscilan entre el 3 y el 67% en diferentes países<sup>6,9-12</sup>. En España no existen muchos estudios al respecto, aunque en Atención Primaria (AP), que es donde se realizan la mayor parte de las recetas, el 27-50% de las prescripciones y entre el 34-68% de niños reciben medicamentos *off-label*<sup>13-15</sup>. Además, hasta un 51% de pediatras reconocen haber prescrito alguna vez una medicación en estas condiciones<sup>16</sup>. A nivel mundial, los niños más pequeños son los que las reciben más frecuentemente<sup>6-7,10,12,17,18</sup> y los antiasmáticos son uno de los grupos de medicamentos más habitualmente utilizados al margen de la ficha técnica<sup>10-12,17,19</sup>.

El motivo de que sea tan frecuente este tipo de prescripción en la infancia es la escasez de ensayos clínicos realizados en niños a pesar de las medidas llevadas a cabo por la Food and Drug Administration (FDA)<sup>20,21</sup> y la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>22</sup>. Esto ha provocado que existan pocos datos sobre eficacia y seguridad en niños para muchas medicinas<sup>23-25</sup>. De hecho, existe información técnica pediátrica en el etiquetado de menos del 50% de los fármacos<sup>26</sup>.

En España el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, contempla que “este tipo de prescripción tendrá carácter excepcional, se limitará a situaciones que carezcan de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, y respetará las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico prescriptor justificará en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informará al paciente de los beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento”<sup>27</sup>.

Aunque la prescripción realizada al margen de su autorización no siempre es inadecuada, sí parece que presenta con más frecuencia problemas de reacciones adversas, que a veces son graves<sup>4,28-32</sup>.

El objetivo del estudio ha sido conocer la intensidad de este tipo de prescripción en el caso de los antiasmáticos en la comunidad autónoma de Castilla y León (España), en niños de 0-14 años, en el periodo 2005-2010.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo, que analiza las prescripciones correspondientes al subgrupo terapéutico R03 (medicamentos para enfermedades obstructivas respiratorias) de la Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) de la Organización Mundial de la Salud.

Los datos de consumo farmacéutico proceden del Sistema de Información de Farmacia de Castilla y

León (CONCYLIA), que no tiene conexión con la historia clínica informatizada del paciente. Son datos de recetas oficiales del Sistema Nacional de Salud de Castilla y León (SACYL), realizadas en AP entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2010 y dispensadas en oficinas de farmacia.

Se analizaron las prescripciones indicadas a menores de 14 años y en concreto: el principio activo, la edad del paciente y el contenido y tipo de presentación. Los datos sobre prescripción *off-label* se presentan en número de prescripciones de antiasmáticos realizadas a edades y/o dosis no recomendadas en su ficha técnica. Además se ha considerado *off-label* el uso de corticoides inhalados a dosis superiores a las denominadas como "altas" por las principales guías de asma<sup>33-36</sup>. Estas cifras son también superiores a las aprobadas en ficha técnica (Tablas 1 y 2). Las fichas técnicas se han consultado en página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), agencia que en España evalúa y autoriza la comercialización de los medicamentos ([www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm](http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm)).

Además, para cuantificar el consumo por edad se ha utilizado la dosis diaria prescrita (PDD, *prescribed daily dose*), que es la dosis media diaria prescrita de un fármaco determinado, en su indicación principal. Las PDD se han calculado teniendo en cuenta las dosis por edad o peso que recomiendan las fichas técnicas de los medicamentos estudiados y las principales guías de asma en la infancia. Se

estimaron PDD para 26 principios activos con 59 presentaciones farmacéuticas diferentes. Para medir la intensidad del consumo por edad se ha utilizado la dosis diaria prescrita por mil habitantes y día (PDHD) que representa el promedio de dosis diarias prescritas cada día a 1000 personas expuestas. Más información sobre la metodología se expone en otro trabajo reciente<sup>37</sup>.

La población expuesta son los menores de 14 años con tarjeta sanitaria individual en Castilla-León entre los años 2005 y 2010. Los datos de población fueron facilitados por la Dirección Técnica de Atención Primaria de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, que da cobertura al 96% de la población. Los datos de identificación del paciente, del médico prescriptor y de la marca comercial empleada no fueron recogidos, para mantener el anonimato.

Para el análisis se empleó SPSS® v5 y programación de hojas Excel®.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se realizaron 394 876 prescripciones de antiasmáticos a una población expuesta de 1 580 229 personas/año. Los broncodilatadores fueron los antiasmáticos más consumidos (7,5 PDHD). De la terapia de mantenimiento, los antagonistas de leucotrienos fueron el subgrupo más prescrito (ALT: 5,2 PDHD), seguidos de los CI monofármaco (CI: 4,7 PDHD) y de los CI asociados a

**Tabla 1. Antiasmáticos con restricciones de edad en su ficha técnica (AEMPS)**

Principio activo	Código ATC	Edad mínima autorizada
Salbutamol sistémico	RO3CC02	2 años
Salmeterol	RO3AC12	4 años
Formoterol	RO3AC13	5 años
Budesonida inhalada	RO3BA02	2 años
Fluticasona propionato inhalada	RO3BA05	1 año
Salmeterol en asociación	RO3AK06	4 años
Formoterol en asociación	RO3AK07	6 años
Motelukast	RO3DC03	6 meses-5 años: 4 mg/día 6-14 años: 5 mg/día

**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; **ATC:** Anatomical Therapeutic Chemical Classification.

**Tabla 2. Dosis altas de corticoides inhalados según guías clínicas de asma y dosis “muy altas” en µg/día consideradas en el estudio de Castilla y León**

Corticoides inhalados (solos o en asociación)	NAEPP <sup>47</sup> (dosis altas)	Gina 2014 <sup>48</sup> (dosis altas)	Consenso español <sup>49</sup> (dosis altas)*	Dosis “muy altas” CyL
Budesonida/ beclometasona HFA inhaladas	0-4 años: NA 5-11 años: >800 Bu/>320Be	6-11 años: >400 Bu/>200 Be ≥12 años: >800 Bu/>400 Be	>400 Bu	<14 años: >800
Fluticasona propionato inhalada	0-11 años: >352	6-11 años: >400DPI/>500HFA ≥12 años: >500 DPI y HFA	>250	<14 años: ≥ 500

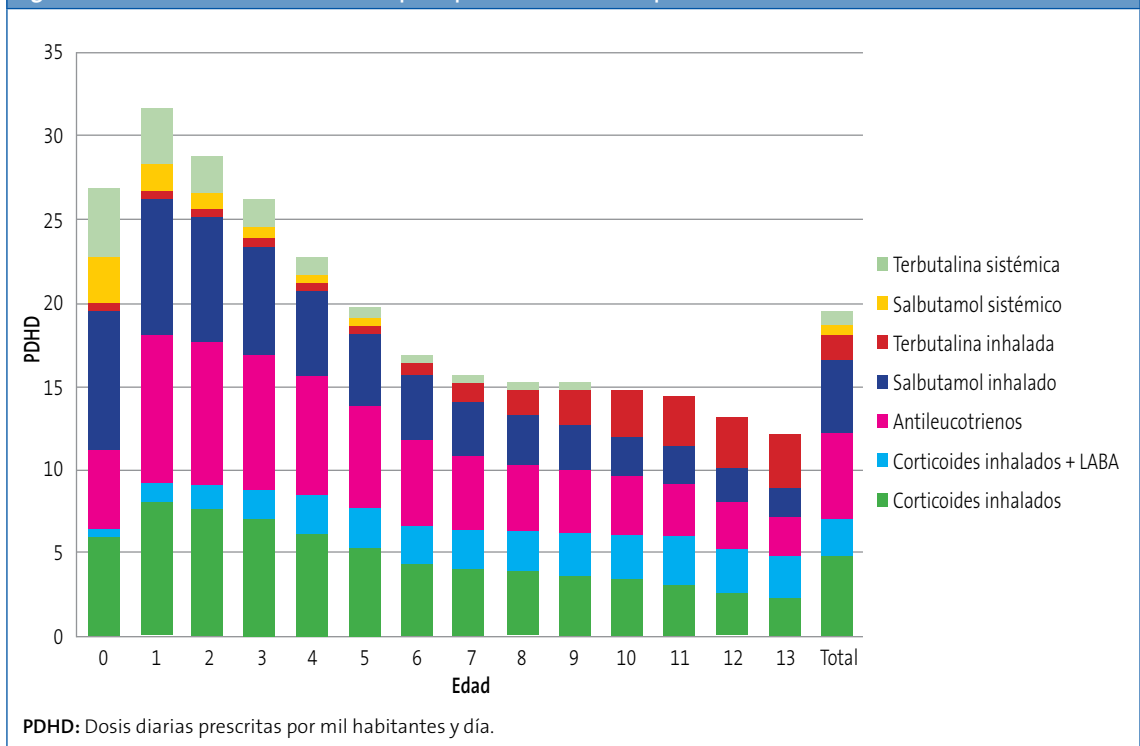
Be: beclometasona HFA; Bu: budesonida; CyL: Castilla y León; HFA: hidrofluoroalcano; NA: no aprobado.  
\*Niños de menos de 40 kg de peso.

broncodilatadores de acción larga (LABA-CI: 2,2 PDHD) (Fig. 1). El consumo de antiastmáticos en lactantes y preescolares fue mayor en otoño y en invierno, y disminuyó a la mitad en primavera. En escolares y adolescentes predominó en primavera.

La prescripción de antiastmáticos fue más elevada en los niños más pequeños, fundamentalmente en los menores de cuatro años. El pico máximo de consumo de broncodilatadores se produjo en los dos primeros años de vida, siendo su uso muy inferior y estable entre los seis y los 14 años de edad. Los broncodilatadores inhalados predominaron a todas las edades

(6 PDHD inhalados/1,5 PDHD orales) pero los sistémicos tuvieron el consumo más intenso en los menores de dos años, a quienes se prescribió el 45,8% de los envases de salbutamol oral (prescripción al margen de su autorización en ficha técnica) (Fig. 1). La utilización de LABA fue anecdótica a edades inferiores a las autorizadas (11 envases de formoterol en menores de cinco años y 41 de salmeterol en menores de cuatro años).

En el tratamiento de mantenimiento, los fármacos más prescritos a todas las edades fueron los ALT (casi exclusivamente montelukast), excepto en los

**Figura 1. Intensidad de consumo de los principales antiastmáticos por edad en PDHD**

menores de un año, en que fueron superados por los CI, y a los 13 años en que predominaron los LABA-CI. A la edad de un año se produjo el máximo consumo de ALT (8,9 PDHD) y de CI (7,9 PDH); y a los 11 años el de LABA-CI (2,9 PDHD) (Fig. 1).

Respecto a la prescripción al margen de autorización por edad y/o dosis, ocurrió con el 15,9% de las prescripciones de la terapia de mantenimiento. En la Tabla 3 se exponen los resultados de la prescripción al margen de la ficha técnica: los LABA-CI se prescribieron desde los primeros meses de vida, aumentando su uso con la edad, pero consumiendo los menores de cuatro años el 14,8% de las prescripciones totales. El 12% de las prescripciones de montelukast, el 18,2% de las de budesonida y el 10,5% de las de propionato de fluticasona se consumieron a edades no autorizadas. En cuanto al uso de dosis muy elevadas de CI, sucedió con el 3,9% de las prescripciones de CI y con el 13,1% de las de LABA-CI. El 35% de prescripciones de salmeterol-fluticasona se recetaron a dosis y/o edades al margen de ficha técnica.

## DISCUSIÓN

Este trabajo ha pretendido conocer la intensidad de prescripción de antiasmáticos en niños en condiciones no autorizadas en su ficha técnica en tres aspectos: la indicación, la edad y la dosis. En él se muestra que el consumo de estos medicamentos en niños menores de cuatro años en Castilla y León ha sido muy elevado, especialmente en menores de dos años, siendo probable que en gran proporción se hayan utilizado para tratar entidades con síntomas parecidos a los del asma en los que su indicación es controvertida o escasa. El estudio también expone un uso importante de salbutamol sistémico en menores de dos años, edad no aprobada en su ficha técnica, y un empleo notable de prescripciones de la terapia de mantenimiento al margen de su autorización por edad y/o por uso a dosis superiores a las recomendadas.

En este estudio, existen indicios de que hubo prescripción *off-label* por indicación no autorizada, ya que se objetiva un elevado consumo de medicación antiasmática en niños pequeños. La estacionalidad

**Tabla 3.** Prescripciones *off-label* de antiasmáticos por edad y/o dosis en Castilla y León

Código ATC	Principio activo	Número total prescripciones	Número de prescripciones <i>off-label</i>	% de prescripciones <i>off-label</i>
RO3CC02	Salbutamol sistémico	28 531	13 078 <sup>1</sup>	45,8 <sup>1</sup>
RO3AC12	Salmeterol	271	41 <sup>1</sup>	15,1 <sup>1</sup>
RO3AC13	Formoterol	549	11 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>
<b>Total broncodilatadores</b>		<b>189 088</b>	<b>13 124</b>	<b>6,9%<sup>1</sup></b>
RO3BA02	Budesonida inhalada	25 968	4731 <sup>1</sup>	18,2 <sup>1</sup>
RO3BA05	Fluticasona inhalada	35 111	2754 <sup>2</sup> 3528 <sup>1</sup> 154 <sup>4</sup>	8,3 <sup>2</sup> 10,5 <sup>1</sup> 0,4 <sup>4</sup>
<b>Total corticoides inhalados monofármaco</b>		<b>73 456</b>	<b>11 167</b>	<b>15,2%</b>
RO3AK07	Formoterol en asociación	5840	188 <sup>1</sup>	3,2% <sup>1</sup>
RO3AK06	Salmeterol en asociación	19 307	3210 <sup>2</sup> 3473 <sup>1</sup> 93 <sup>4</sup>	17,1% <sup>2</sup> 17,1 <sup>1</sup> 0,5 <sup>4</sup>
<b>Total LABA-CI</b>		<b>25 213</b>	<b>6964</b>	<b>27,6%</b>
RO3DC03	Montelukast	106 706	12 964 <sup>3</sup>	12,1 <sup>3</sup>
<b>Total terapia mantenimiento</b>		<b>195 778</b>	<b>31 095</b>	<b>15,9%</b>

<sup>1</sup>Porcentaje de prescripciones *off-label* por edad no indicada.

<sup>2</sup>Porcentaje de prescripciones *off-label* por dosis altas de corticoides inhalados.

<sup>3</sup>Porcentaje de prescripciones *off-label* por dosis (altas o bajas) de montelukast.

<sup>4</sup>Porcentaje de prescripciones *off-label* por dosis altas de corticoides inhalados y edad no indicada.

**LABA-CI:** corticoides inhalados asociados a  $\beta$ 2-adrenérgicos de acción larga.

en el uso de los antiasmáticos también apoya esta hipótesis, dado que el consumo en lactantes y precolares fue mayor en otoño-invierno, periodo en el que son más frecuentes las infecciones respiratorias y disminuyó a la mitad en primavera-verano<sup>37</sup>. En primavera es cuando predominan los pólenes de gramíneas, que son los alérgenos más frecuentes en el asma infantil en nuestra comunidad autónoma. Por todo ello, aunque no disponemos de información de diagnósticos clínicos, parece poco probable que la indicación principal en el uso de antiasmáticos en los niños de menor edad haya sido el asma.

El empleo de antiasmáticos en el tratamiento de niños pequeños y su uso *off-label* es algo muy documentado en la literatura médica<sup>4,6,12,14,17,18,38-40</sup>, siendo el salbutamol<sup>4,6,12,17,18,40</sup> y los CI<sup>4,14,17</sup>, los fármacos más frecuentemente implicados. En algunas de estas investigaciones también se demuestra<sup>39</sup> o se interpreta<sup>6,18,38</sup> que los antiasmáticos se utilizaron para otras indicaciones diferentes al asma.

Pero aparte de la utilización de medicamentos en indicaciones no autorizadas, la prescripción *off-label* predominante en niños es la asociada al uso de fármacos a edades no autorizadas<sup>9, 14</sup>, seguida del uso a dosis distintas a las aprobadas<sup>3,8,10,11,13</sup>. En el caso de las prescripciones del aparato respiratorio es más frecuente el uso *off-label* por edad<sup>8</sup>. Con respecto a la edad, en Castilla y León destaca un consumo elevado de broncodilatadores sistémicos y de budesonida inhalada en menores de dos años, y un uso notable de LABA-CI en menores de cuatro años. De los broncodilatadores sistémicos, es reseñable la utilización de salbutamol sistémico en menores de dos años, que no está aprobado en ficha técnica y que tampoco se recomienda en ninguna guía de asma por vía oral, ya que tiene más efectos adversos y un inicio de acción más tardío que por vía inhalada. No es muy común la referencia a este tipo de vía de administración de salbutamol, aunque en EE. UU. (2004-2005)<sup>41</sup> igualmente hubo un consumo frecuente en niños sin diagnóstico de asma.

En lo que concierne a los LABA-CI, según este estudio (especialmente salmeterol asociado a fluticasona),

se prescribieron en pequeña proporción en los menores de un año, pero entre los 2-3 años tuvieron un nivel similar de consumo que de los siete a los diez años. Esto también se ha observado en Andalucía<sup>42</sup> en menores de cuatro años. El consumo en niños de LABA asociados o no a los CI es un asunto controvertido por los riesgos que parece conllevar de efectos adversos. Diversas investigaciones han encontrado mayor riesgo de efectos adversos graves, especialmente hospitalizaciones, en niños usuarios de LABA asociados o no a CI<sup>43-45</sup>. Y este riesgo es desconocido o muy poco estudiado en menores de cuatro años. Es preocupante por tanto que en nuestro estudio haya habido un consumo importante a estas edades.

Por otro lado, y en referencia a la prescripción *off-label* de antiasmáticos por la dosis utilizada, el 4% de las prescripciones de CI monofármaco y el 13% de las de los LABA-CI se utilizaron a dosis muy altas. Especialmente con fluticasona y en niños mayores de cuatro años. Situaciones similares se describen en otros estudios. Así, en Reino Unido (1999-2000) los CI monofármaco fueron los antiasmáticos más implicados en el uso *off-label* a altas dosis a todas las edades pero especialmente en mayores de cinco años<sup>10</sup>, lo que se atribuye a la discordancia entre las dosis aconsejadas en las fichas técnicas y en la guía británica del asma. En Holanda (2002)<sup>46</sup> un 8% de los niños que inician CI lo hacen con dosis mucho más elevadas de las aconsejadas (el doble), fundamentalmente con fluticasona y en mayores de diez años. Los autores desconocen por qué se utilizaron dosis tan elevadas, aunque creen que podría deberse a que en Holanda hay presentaciones de 100, 250 y 500 µg. Presentaciones que también tenemos en España además de la de 50 µg. En Portugal (2012) se ha publicado una utilización *off-label* por dosis altas para la edad, de casi la mitad de las prescripciones de fluticasona en preescolares<sup>7</sup>. El consumo de CI de forma prolongada a dosis altas o muy altas tiene como riesgos la disminución en la talla adulta final<sup>47</sup> y la posible supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, especialmente en niños con dosis iguales o mayores a 500 µg/día de fluticasona inhalada o equivalente<sup>48</sup>. Riesgos

que habría que tener en cuenta, ya que la mayoría de los niños con asma persistente están bien controlados con dosis bajas-medias de CI, con las que el crecimiento lineal parece no estar afectado<sup>49</sup>. Solo en aquellos con asma de difícil control (alrededor del 2% de niños asmáticos en España<sup>50</sup>), estarían indicadas dosis mayores de 800 µg/día de budesonida o equivalente.

En cuanto a montelukast, en Castilla y León un 12% de las prescripciones se prescribieron a dosis para la edad al margen de su ficha técnica, un 8% del total a dosis más elevadas de las aconsejadas. Montelukast se ha utilizado en los ensayos clínicos<sup>51,52</sup> a dosis variables en menores de 36 meses (4 y 8 mg) y se ha comparado con placebo, sin encontrar diferencias entre los tres grupos en la aparición de efectos adversos. Pero los estudios poscomercialización han detectado eventos neuropsiquiátricos a todas las edades, motivo por el que en 2009 la FDA<sup>53</sup> emitió una alerta de seguridad con recomendaciones para los profesionales de la salud y en 2011 la AEMPS<sup>54</sup> la incluyó también. Así mismo, en Suecia, el estudio de las reacciones adversas psiquiátricas entre 2001-2010 en los menores de 18 años detectó que fueron más frecuentes y graves cuando los fármacos se utilizaron al margen de ficha técnica y entre las drogas más habitualmente implicadas estaban montelukast y budesonida inhalada<sup>55</sup>: con montelukast predominaron los trastornos del sueño y con los CI la agresividad. El uso a dosis altas y la corta edad fueron las situaciones más habituales de uso *off-label* con estos fármacos.

Los antiasmáticos son unos de los grupos de medicamentos pediátricos en los que se refiere mayor número de reacciones adversas y estas son más frecuentes cuando se utilizan *off-label*<sup>28,30</sup>. En Suecia (2000)<sup>30</sup> los antiasmáticos fueron el grupo terapéutico con el que se sospecharon más reacciones adversas en niños no hospitalizados, y la tercera parte de ellas asociadas a un uso *off-label*. Si tenemos en cuenta que la notificación de efectos adversos de medicamentos es escasa y, como señalan otros estudios, es posible que muchos pediatras no hayan sido conscientes de haber realizado una prescripción

*off-label*<sup>9,16,56</sup>, parece probable que el número de reacciones adversas acontecidas sea mucho mayor.

Finalmente nos gustaría comentar la limitación principal de este trabajo, ya que solo permite conocer una parte de la prescripción de antiasmáticos al margen de su autorización debido a que la base de datos farmacéutica utilizada no tiene conexión con historias clínicas de los pacientes. Así, se ignoran los diagnósticos para los que se prescribieron y se han estimado las dosis en función del tipo de formato utilizado a cada edad y de la pauta posológica aconsejada en ficha técnica. Tampoco se conocen la gravedad del asma, ni el tiempo de consumo de estos medicamentos. No obstante, la fortaleza del estudio es su base poblacional y su tamaño. Así, las prescripciones analizadas probablemente representan el 65% de los antiasmáticos consumidos por los menores de 14 años de Castilla y León en este periodo<sup>37</sup> y ello permite valorar la realidad de este tipo de prescripción en nuestra comunidad.

En conclusión, este estudio muestra una parte de la prescripción pediátrica de antiasmáticos realizada al margen de su autorización en ficha técnica en la comunidad autónoma de Castilla y León, en un periodo reciente. Señala que la mayor intensidad de consumo se ha realizado a edades en las que es menos probable el diagnóstico de asma, y objetiva un uso a edades y con dosis en el que el riesgo-beneficio puede ser desfavorable. Aunque la prescripción sin autorización puede ser necesaria y adecuada, debiera apoyarse en criterios científicos sólidos y buscar un beneficio para el paciente.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

## ABREVIATURAS

**AEMPS**: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios • **ALT**: inhibidores de los leucotrienos • **AP**: Atención Primaria • **ATC**: Anatomical Therapeutic Chemical Classification • **CI**: corticoides inhalados • **CONCYLIA**: Sistema de Información de Farmacia de Castilla y León • **EMA**: European Medicines Agency • **FDA**: Food and Drug Administration • **PDD**: dosis diaria prescrita • **PDHD**: dosis diaria prescrita por mil habitantes y día • **SACYL**: Sistema Nacional de Salud de Castilla y León • **LABA**: broncodilatadores de acción larga.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Neubert A, Wong IC, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey. *Pharmacol Res.* 2008;58:316-22.
2. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: Prospective study. *BMJ.* 1998;316:343-5.
3. Pandolfini Ch, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr.* 2005;164:552-8.
4. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed an off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ.* 2000;320:79-83.
5. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatrics wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther.* 2009;34:277-87.
6. Baiardi P, Ceci A, Felisi M, Cantarutti L, Girotto S, Sturkenboom M, et al. In-label and off-label use of respiratory drugs in the Italian paediatric population. *Acta Paediatr.* 2010;99:544-9.
7. Morais-Almeida M, Cabral AJ. Off-label prescribing for allergic diseases in pre-school children. *Allergol Immunopathol (Madrid).* 2014;42:342-7.
8. Silva D, Ansotegui I, Morais-Almeida M. Off-label prescribing for allergic diseases in children. *World Allergy Organ J.* 2014;7:4.
9. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Cheron G, Crocheton N, et al. Off-label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child.* 2000;83:502-5.
10. Ekins-Daukes S, Helms PJ, Simpson CR, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60:349-53.
11. Gavrillo V, Lifshitz M, Levy J, Gorodischer R. Unlicensed and off-label medication use in a General Pediatrics Ambulatory Hospital unit in Israel. *IMAJ.* 2000;2:595-7.
12. Bazzano AT, Mangione-Smith R, Schonlau M, Suttrop MJ, Brook RH. Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Acad Pediatr.* 2009; 9:81-8.
13. Morales-Carpi C, Estañ L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:315-20.
14. Blanco-Reina E, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola M, Márquez Romero EI, Bellido-Estévez I. Estudio de las prescripciones farmacológicas en niños a nivel de atención primaria: evaluación de los usos *off-label* o fuera de ficha técnica. *Aten Primaria.* 2014;47:344-50.
15. Garcia Blanes CP, Rodríguez-Cantón Pascual P, Morales-Carpi C, Morales-Olivas FJ. ¿Se ha modificado el uso de antitérmicos tras la introducción de ibuprofeno a diferentes concentraciones? *An Pediatr (Barc).* 2014;81:383-8.
16. Piñero Pérez R, Ruiz Antorán MB, Avendaño Solá C, Román Riechmann E, Cabrera García L, Cilleruelo Ortega MJ, et al. Conocimiento sobre el uso de fármacos *off-label* en Pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013 (estudio OL-PED). *An Pediatr (Barc).* 2014;81:16-21.
17. t'Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, van den Anker JN, Strickerf BH. Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. *Eur Respir J.* 2004;7:310-3.
18. Sen EF, Verhamme KM, Neubert A, Hsia Y, Murray M, Felisi M, et al. Assessment of pediatric asthma drug use in three European countries; a TEDDY study. *Eur J Pediatr.* 2011;170:81-92.
19. McCowan C, Hoskins G, Neville RG. Clinical symptoms and 'off-label' prescribing in children with asthma. *Br J Gen Pract.* 2007;57:220-2.
20. Wharton GT, Murphy MD, Avant D, Goldsmith JV, Chai G, Rodríguez VJ, et al. Impact of pediatric Exclusivity on drug labeling and demonstrations of efficacy. *Pediatrics.* 2014;134:e512-e518.
21. American Academy of Pediatrics. Committe on Drugs. Off-label use drugs in children. *Pediatrics.* 2014;133:563-7.
22. Informe de la comisión al parlamento europeo y al consejo. Mejores medicamentos pediátricos. Del concepto a la realidad. En: Comisión Europea [en línea] [consultado el 27/08/2015]. Disponible en [http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013\\_com443/paediatric\\_report-com\(2013\)443\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com(2013)443_es.pdf)
23. Peiré García MA. Importancia de la farmacología clínica en pediatría. *An Pediatr (Barc).* 2010;72:99-102.



24. Valls-i-Soler A, Santesteban E, Campino A. Mejores medicamentos en Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75:85-8.
25. Bravo Acuña J. Mesa Redonda. Uso de fármacos *off-label* en las diferentes disciplinas pediátricas. Libro de ponencias y comunicaciones. Congreso extraordinario de la Asociación Española de Pediatría 2014 (p. 184). En: [congresoae.org](http://congresoae.org) [en línea] [consultado el 27/08/2015]. Disponible en [www.congresoae.org/2014/readcontents.php?file=webstructure/01\\_sesiones\\_cientificas\\_oficiales.pdf](http://www.congresoae.org/2014/readcontents.php?file=webstructure/01_sesiones_cientificas_oficiales.pdf)
26. Sachs AN, Avant D, Lee CS, Rodriguez W, Murphy MD. Pediatric information in drug product labeling. *JAMA*. 2012;307:1914-5.
27. Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado número 174 de lunes 20 de julio del 2009. Disponible en [www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf](http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf)
28. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr*. 1999;88:965-8.
29. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children; EMA/11207/04. En: European Medicines Agency [en línea] [consultado el 27/08/2015]. Disponible en [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf)
30. Ufer M, Kimland, E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13:147-52.
31. Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:21-8.
32. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:665-70.
33. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report 2007. En: National Heart, Lung, and Blood Institute [en línea] [consultado el 27/08/2015]. Disponible en [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf)
34. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2014. En: Global Initiative for Asthma [en línea] [consultado el 27/08/2015, actualizado en 2014]. Disponible en [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
35. Castillo JA, de Benito J, Escribano A, Fernández M, García de la Rubia S, Grupo de trabajo para el Consenso sobre Tratamiento del Asma Infantil. Consenso para el tratamiento del asma en Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:253-73.
36. British guideline on the management of asthma. En: SIGN [en línea] [consultado el 27/08/2015, actualizado en octubre de 2014]. Disponible en [www.sign.ac.uk/pdf/SIGN141.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN141.pdf)
37. Casares-Alonso I, Cano-Garcinuño A, Blanco-Quirós A, Pérez-García A. Anti-asthmatic prescription variability in children according to age. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:383-91.
38. Bisgaard H, Szfler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42:723-38.
39. Ochoa Sangrador C, González de Dios J, Grupo investigador del proyecto aBREVIADO (BRonquiolitIs-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación). Manejo de la bronquiolitIs aguda en atención primaria: análisis de la variabilidad e idoneidad (proyecto aBREVIADO). *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:167-76.
40. Ribeiro M, Jorge A, Macedo AF. Off-label Drug prescribing in a Portuguese paediatric emergency unit. *Int J Clin Pharm*. 2013;35:30-6.
41. Korelitz JJ, Zito JM, Gavin NI, Masters MN, McNally D, Irwin DE, et al. Asthma-related medication use among children in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:222-9.
42. Praena Crespo M, Lora Espinosa A, Murcia Garcia J, Rodriguez Castilla J. Uso racional de medicamentos en el asma y en el menor de tres años con sibilancias. En: AEPap. Curso de Actualización en Pediatría 2011. Madrid: Exlibris Ediciones; 2011. p. 391-4.
43. McMahon AW, Levenson MS, McEvoy BW, Mosholder AD, Murphy, D. Age and risks of FDA-approved long-acting  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonists. *Pediatrics*. 2011;128:e1147-e1154.
44. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Safety of long-acting beta agonists for the treatment of asthma: clearing the air. *Thorax*. 2012;67:342-9.
45. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events.

- Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;4: CD006923.
46. Schirm E, de Vries TW, Tobi H, van den Berg PB, de Jong-van den Berg LT. Prescribed doses of inhaled steroids in Dutch children: too little or too much, for too short a time. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62:383-90.
  47. Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: is there a dose response impact on growth? An overview of Cochrane reviews. *Paediatr Respir Rev*. 2015;16:51-2.
  48. Smith RW, Downey K, Gordon M, Hudak A, Meeder R, Barker S, et al. Prevalence of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in children treated for asthma with inhaled corticosteroid. *Paediatr Child Health*. 2012;17:e34-e39.
  49. Smyth AR, Barbato A, Beydon N, Bisgaard H, de Boeck K, Brand P, et al. Respiratory medicines for children: current evidence, unlicensed use and research priorities. *Eur Respir J*. 2010;35:247-65.
  50. Plaza-Martín AM, Vennera MC, Galera J, Herráez L, PREX Study Group. Prevalence and clinical profile of difficult-to-control severe asthma in children: Results from pneumology and allergy hospital units in Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42: 510-7.
  51. Bisgaard H, Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:379-83.
  52. Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice MP, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:854-60.
  53. Leukotriene Inhibitors: Montelukast (marketed as Singulair), Zafirlukast (marketed as Accolate), and Zileuton (marketed as Zyflo and Zyflo CR). 2009. En: FDA. Safety information [en línea] [consultado el 27/08/2015]. Disponible en [www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166246.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166246.htm)
  54. Información sobre seguridad. Montelukast: notificación de casos de reacciones psiquiátricas. En: AEMPS [en línea] [consultado el 27/08/2015]. Disponible en [www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/febrero/informe-medicamentos.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/febrero/informe-medicamentos.htm)
  55. Byddell M, Brunlöf G, Wallerstedt SM, Kindblom JM. Psychiatric adverse drug reactions reporting during a 10-year period in the Swedish pediatric population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:79-86.
  56. Marchetti F, Bua J, Ventura A, Notarangelo LD, Di Maio S, Migliori G, et al. The awareness among paediatricians of off-label prescribing in children: a survey of Italian hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63:81-5.



## Off-label prescription of antiasthmatic drugs in Primary Care

I. Casares Alonso<sup>a</sup>, A. Cano Garcinuño<sup>b</sup>, A. Blanco Quirós<sup>c</sup>, I. Pérez García<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Pediatra. CS de Venta de Baños. Venta de Baños, Palencia. España • <sup>b</sup>Pediatra. CS de Villamuriel de Cerrato. Palencia. España • <sup>c</sup>Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid. España • <sup>d</sup>Pediatra. CS Jardinillos. Palencia. España.

Published online:  
3-september-2015

Irene Casares Alonso:  
ireneacasaresalonso@gmail.com

### Abstract

**Introduction and objectives:** off-label prescribing is when performed outside of the official information of the product. Overall figures of off-label prescribing in primary care in different countries are 3-67%. The aim of the study was to determine the intensity of this type of prescription in anti-asthmatic agents in a recent period of time, in Castilla y León.

**Methods:** the requirements for the therapeutic subgroup R03 (anti-asthmatic agents) prescribed in children less than 14 years of age in the Castilla-León health service from 2005 to 2010 were analyzed. Information on off-label prescribing is shown in number of anti-asthmatic prescriptions consumed at doses and/or at ages not recommended in its technical specifications.

**Results:** a total of 394 876 prescriptions for anti-asthmatic agents were performed to an exposed population of 1 580 229 person-years. Children under four years received the highest levels of anti-asthmatic agents. The maximum prescription of bronchodilators occurred in children under 2 years, and of montelukast and single inhaled corticosteroids at one year of age. 46% of prescriptions of systemic salbutamol and 15.9% of maintenance therapy prescriptions were made in an off-label manner.

**Conclusions:** the study shows an important and very early use of anti-asthmatic agents at ages where it is difficult to make a diagnosis of asthma and also a remarkable consumption of controller therapy at not authorized dose and/or ages. Off-label prescription do not presuppose inappropriate prescription but it should have a real benefit to the patient and be supported by scientific guarantees to justify its use.

### Key words:

- Off-label use
- Anti-asthmatic agents
- Drug utilization studies
- Primary Care
- Children
- Retrospective studies

## Prescripción *off-label* de antiastmáticos en Atención Primaria

### Resumen

**Introducción y objetivos:** se denomina prescripción *off-label* a la realizada fuera de las condiciones autorizadas en la ficha técnica de un medicamento. En Atención Primaria se publican cifras globales de prescripción *off-label* en diferentes países del 3-67%. El objetivo del estudio ha sido conocer la intensidad de este tipo de prescripción en el caso de los antiastmáticos en un periodo reciente, en Castilla-León (España).

**Métodos:** se analizaron las prescripciones correspondientes al subgrupo terapéutico R03 (medicamentos para enfermedades obstructivas respiratorias) realizadas a menores de 14 años entre 2005-2010 en el sistema público de salud autonómico. La información sobre el uso *off-label* se presenta en número de prescripciones consumidas de antiastmáticos a dosis y/o edades no recomendadas en su ficha técnica.

**Resultados:** se realizaron 394 876 prescripciones de antiastmáticos a una población expuesta de 1 580 229 personas/año. Los menores de cuatro años fueron los que más antiastmáticos recibieron. La máxima prescripción de broncodilatadores ocurrió en menores de dos años, la de montelukast y corticoides inhalados monofármaco al año de edad. El 46% de las prescripciones de salbutamol sistémico y el 15,9% de las de la terapia de mantenimiento se prescribieron *off-label*.

**Conclusiones:** el estudio muestra un uso importante de antiastmáticos a edades muy tempranas en las que es difícil hacer el diagnóstico de asma y un consumo notable de fármacos controladores a dosis y/o edades no autorizadas. La prescripción *off-label* no presupone una prescripción inadecuada, pero debería tener un beneficio real para el paciente y estar apoyada por avales científicos que justifiquen su uso.

### Palabras clave:

- Uso *off-label*
- Antiastmáticos
- Estudios de utilización de medicamentos
- Atención Primaria
- Niños
- Estudios retrospectivos

How to cite this article: Casares Alonso I, Cano Carcinuño A, Blanco Quirós A, Pérez García I. Prescripción *off-label* de antiastmáticos en Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria. 2015;17:237-46.

## INTRODUCTION

The use of a marketed drug for uses that are not approved in its summary of product characteristics (SPC) is known in the scientific literature as off-label use. The SPC is a document required by the health authorities prior to the approval of a drug. It contains the information that health care professionals need to know to use the drug safely and effectively. The conditions under which the use of a specific drug is approved may vary between brands marketed by different laboratories in a single country, and also between countries.

Off-label use is most commonly defined in reference to therapeutic indications, use in age subsets, dosages, routes of administration and pharmaceutical forms outside those detailed in the SPC.<sup>1,2</sup>

The percentage of off-label prescriptions reported in different studies varies depending on the group of drugs analysed, the setting where the prescription is made (specialised care or primary care), and other factors. It is more frequent in hospitals, especially in neonatal, intensive care and surgical wards<sup>3-5</sup> (11%–80% of prescriptions). In the treatment of allergic and/or respiratory diseases, off-label prescriptions account for 3% to 56% of the total, and are issued to up to 78% of the patients.<sup>6-8</sup> In the primary care setting, the overall figures reported for off-label prescriptions range between 3% and 67% in different countries.<sup>6,9-12</sup> Few studies on the subject have been conducted in Spain, although in primary care, the setting in which most prescriptions are issued, off-label prescriptions amount to 27% to 50% of the total, and 34% to 68% of children are treated with drugs outside their licensed use.<sup>13-15</sup> Furthermore, up to 51% of paediatricians acknowledge having prescribed drugs under these conditions.<sup>16</sup> Off-label prescriptions are most frequently given to the youngest children worldwide,<sup>6-7,10,12,17,18</sup> and antiasthmatics are among the therapeutic groups most frequently used under conditions not approved in the SPC.<sup>10-12,17,19</sup>

The reason that off-label prescriptions are so common in childhood is that few clinical trials are conducted on the paediatric population, despite the

measures implemented by the Food and Drug Administration (FDA)<sup>20,21</sup> and the European Medicines Agency (EMA).<sup>22</sup> As a result, there are few data on the efficacy and safety of the use of many medicines in children.<sup>23-25</sup> In fact, technical information for the paediatric age group is available in the SPC of fewer than 50% of drugs.<sup>26</sup>

In Spain, the Royal Decree 1015/2009 of June 19, which regulates the availability of medicines under special circumstances, specifies that “this type of prescription will be exceptional, limited to situations in which there are no alternative licensed treatments for a specific patient, and will conform to the restrictions established for its prescription and/or administration and to the care protocol of the health care facility. The prescribing physician will justify the need for the drug in the medical records and inform the patient of the potential risks and benefits of its use, as well as obtain the patient’s consent.”<sup>27</sup>

Although off-label prescription is not always inappropriate, it seems to be associated with a higher incidence of adverse events that are sometimes severe.<sup>4,28-32</sup>

The aim of this study was to learn the extent of the off-label prescription of antiasthmatic drugs in the autonomous community of Castilla y León (Spain) in children aged 0 to 14 years during the 2005–2010 period.

## POPULATION AND METHODS

We conducted a retrospective observational descriptive study in which we analysed the prescriptions corresponding to the R03 therapeutic subgroup (drugs for obstructive airway diseases) of the Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) of the World Health Organization.

We obtained the data on the drug utilization from the Pharmacy Information System of Castilla y León (Sistema de Información de Farmacia de Castilla y León [CONCYLIA]), which is not linked to the electronic medical records of the patient. These data correspond to formal prescriptions in the Na-

tional Health System of Castilla y León (Sistema Nacional de Salud de Castilla y León [SACYL]) ordered by primary care providers between January 1, 2005 and December 31, 2010 and dispensed in pharmacies.

We analysed the prescriptions ordered for children aged less than 14 years, specifically the active ingredient, the age of the patient and the composition and pharmaceutical form. We have summarised the data on off-label prescription as the number of prescriptions for antiasthmatics ordered for ages and/or in doses outside those specified by the corresponding SPCs. Our definition of off-label use also included the prescription of inhaled corticosteroids in doses higher than those defined as “high” by the main asthma guidelines.<sup>33-36</sup> These doses also exceed the doses approved by the SPCs (Tables 1 and 2). We consulted the SPCs on the webpage of the Spanish Agency of Medicines and Health Care Products (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS]), the agency in charge of evaluating and approving the marketing of medicines in Spain ([www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm](http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm)).

Furthermore, to quantify use by age we used the prescribed daily dose (PDD), which is the mean prescribed daily dose of a given drug for its main indication. We calculated the prescribed daily doses taking into account the dosage by age or weight recommended by SPCs of the drugs under study

and the main childhood asthma guidelines. We estimated the PDDs for 26 active ingredients in 59 different pharmaceutical forms. To measure the degree of off-label use by age we used the defined daily dose (DDD) per thousand inhabitants per day, which represents that average daily doses prescribed each day to 1000 exposed individuals. We presented more information on the methodology in another article that was published recently.<sup>37</sup>

The exposed population consisted of children aged less than 14 years holders of a Castilla y León public health card between 2005 and 2010. We obtained the population data from the Technical Directorate of Primary Care (Dirección Técnica de Atención Primaria) of the Regional Department of Health (Gerencia Regional de Salud) of Castilla y León, which serves 96% of the population of this autonomous community. We did not gather any personal information about the patients, information on the prescribing physicians or the specific drug brands prescribed in order to protect confidentiality.

We performed the statistical analysis with SPSS® v.5 and Microsoft Excel®.

## RESULTS

We analysed 394 876 prescriptions for antiasthmatic drugs issued during the period under study in an exposed population of 1 580 229 inhabitants

**Table 1. Antiasthmatic drugs with age restrictions in the summary of product characteristics (AEMPS)**

Active ingredient	ATC code	Minimum approved age
Systemic salbutamol	R03CC02	2 years
Salmeterol	R03AC12	4 years
Formoterol	R03AC13	5 years
Inhaled budesonide	R03BA02	2 years
Inhaled fluticasone propionate	R03BA05	1 year
Salmeterol in combination	R03AK06	4 years
Formoterol in combination	R03AK07	6 years
Motelukast	R03DC03	6 months–5 years: 4 mg/day 6–14 years: 5 mg/day

**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; **ATC:** Anatomical Therapeutic Chemical Classification.

**Table 2. High doses of inhaled corticosteroids according to clinical guidelines for asthma, and “very high” doses considered in the study conducted in Castilla y León (µg/day)**

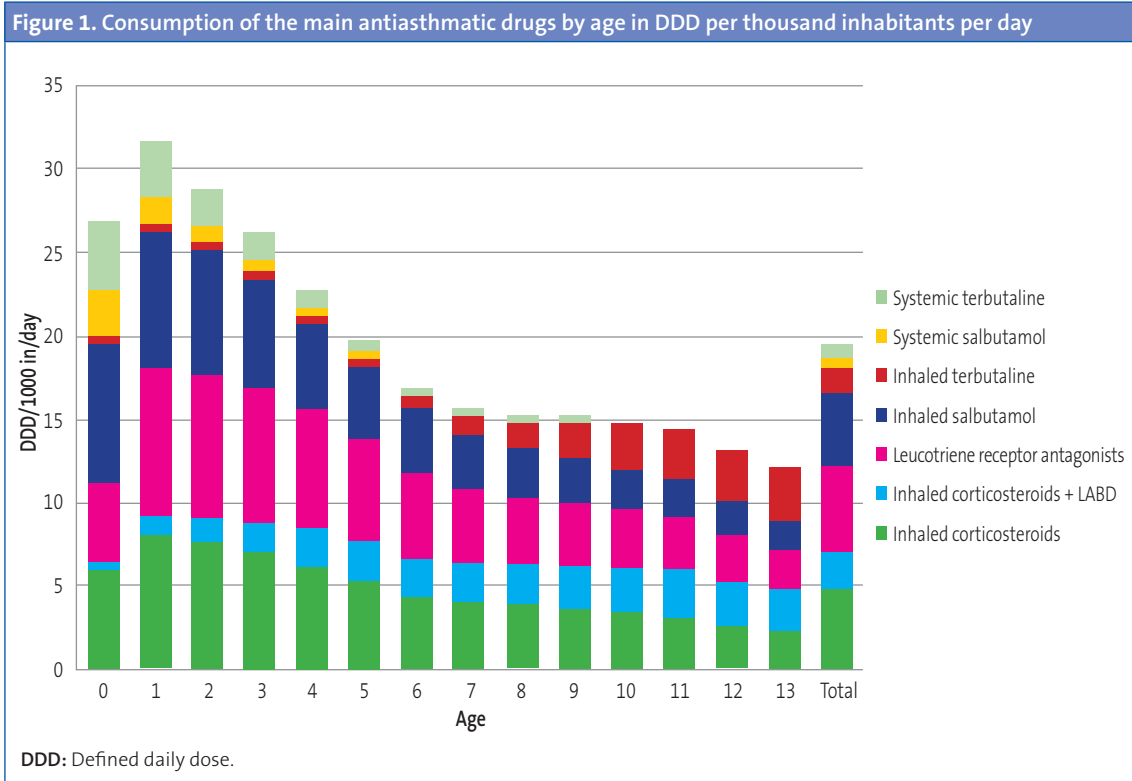
Inhaled corticosteroids (alone or in combination)	NAEPP <sup>47</sup> (high doses)	GINA 2014 <sup>48</sup> (high doses)	Spanish consensus <sup>49</sup> (high doses)*	“Very high” doses CyL
Inhaled budesonide/ beclomethasone HFA	0–4 years: NA 5–11 years: >800 Bu/>320Be	6–11 years: >400 Bu/>200 Be ≥12a: >800 Bu/>400 Be	>400 Bu	<14 years: >800
Inhaled fluticasone propionate	0–11 years: >352	6–11 years: >400DPI/>500HFA ≥12 years: >500 DPI and HFA	>250	<14 years: ≥ 500

Be: beclomethasone HFA; Bu: budesonide; CyL: Castilla y León; HFA: hydrofluoroalkane; NA: not approved.  
\*Children weighing less than 40 kg.

per year. Bronchodilators were the most commonly prescribed antiasthmatics (7.5 DDD/1000 inhabitants/day). Leukotriene receptor agonists were the subgroup most commonly prescribed for maintenance therapy (LTRAs: 5.2 DDD/1000 inhabitants/day), followed by inhaled corticosteroids in monotherapy (ICs: 4.7 DDD/1000 inhabitants/day) and ICs in combination with long-acting bronchodilators (LABD-IC: 2.2 DDD/1000 inhabitants/day) (Figure 1). In infants and preschoolers, antiasthmatics were prescribed more frequently in autumn and winter, and prescriptions decreased

by half in the spring. In schoolchildren and adolescents, prescriptions were more frequent in the spring.

The rate of prescription of antiasthmatics was highest in the youngest children, especially in those aged less than 4 years. The consumption of bronchodilators peaked in the first two years of life, and their use stabilised and was much less frequent between ages 6 and 14 years. Inhaled bronchodilators predominated in every age group (6 DDD inhaled/1.5 DDD oral) but systemic bronchodilators were used most extensively in children



aged less than 2 years, for whom 45.8% of oral salbutamol containers were prescribed (for off-label use) (Figure 1). The use of LABDs was anecdotal in ages below those in which their use was authorised (11 containers of formoterol for children < 5 years and 41 of salmeterol for children < 4 years).

The drugs most commonly prescribed for maintenance treatment in all age groups were LTRAs (almost solely montelukast), except in infants aged less than 1 year, who were prescribed ICs more often, and children aged 13 years in whom there was a predominance of combined LABD-IC. Consumption of LTRAs peaked at age 1 year (8.9 DDD/1000 inhabitants/day), as did consumption of ICs (7.9 DDD/1000 inhabitants/day); while the use of LABD-CI peaked at 11 years (2.9 DDD/1000 inhabitants/day) (Figure 1).

Off-label prescription of a drug for age subsets for which it was not approved and/or in unapproved doses accounted for 15.9% of prescriptions for maintenance therapy. Table 3 presents the results for off-label prescription: combined LABD-IC was prescribed for use starting in the early months of

life, and its use increased with age, with 14.8% of the total prescriptions issued for children aged less than 4 years. Twelve percent of the montelukast prescriptions, 18.2% of budesonide prescriptions and 10.5% of fluticasone propionate prescriptions were for use at unauthorised ages. Very high doses of ICs were ordered in 3.9% of IC prescriptions and 13.1% of LABD-IC prescriptions. Thirty-five percent of salmeterol-fluticasone prescriptions were for doses and/or ages outside those specified by the SPC.

## DISCUSSION

The aim of this study was to learn the extent of prescription of antiasthmatics in children for their use outside the conditions specified by the SPC in relation to three aspects: therapeutic indication, patient age, and dose. We found that the consumption of antiasthmatic drugs in children less than 4 years of age in Castilla y León was very high, especially in children aged less than 2 years, and it is likely that they were mostly prescribed to treat diseases with symptoms akin to those of asthma

**Table 3. Off-label prescription (not approved for age and/or dose) of antiasthmatics in Castilla y León**

ATC code	Active ingredient	Total number of prescriptions	Number of off-label prescriptions	% of off-label prescriptions
R03CC02	Systemic salbutamol	28 531	13 078 <sup>1</sup>	45.8 <sup>1</sup>
R03AC12	Salmeterol	271	41 <sup>1</sup>	15.1 <sup>1</sup>
R03AC13	Formoterol	549	11 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>
<b>Total bronchodilators</b>		<b>189 088</b>	<b>13 124</b>	<b>6.9%<sup>1</sup></b>
R03BA02	Inhaled budesonide	25 968	4731 <sup>1</sup>	18.2 <sup>1</sup>
R03BA05	Inhaled fluticasone	35 111	2754 <sup>2</sup>	8.3 <sup>2</sup>
			3528 <sup>1</sup>	10.5 <sup>1</sup>
			154 <sup>4</sup>	0.4 <sup>4</sup>
<b>Total inhaled corticosteroids in monotherapy</b>		<b>73 456</b>	<b>11 167</b>	<b>15.2%</b>
R03AK07	Formoterol in combination	5840	188 <sup>1</sup>	3.2% <sup>1</sup>
R03AK06	Salmeterol in combination	19 307	3210 <sup>2</sup>	17.1% <sup>2</sup>
			3473 <sup>1</sup>	17.1 <sup>1</sup>
			93 <sup>4</sup>	0.5 <sup>4</sup>
<b>Total LABD-IC</b>		<b>25 213</b>	<b>6964</b>	<b>27.6%</b>
R03DC03	Montelukast	106 706	12 964 <sup>3</sup>	12.1 <sup>3</sup>
<b>Total maintenance therapy</b>		<b>195 778</b>	<b>31 095</b>	<b>15.9%</b>

<sup>1</sup>Percentage of off-label prescriptions for non-approved age.

<sup>2</sup>Percentage of off-label prescriptions for high doses of inhaled corticosteroids.

<sup>3</sup>Percentage of off-label prescriptions for non-approved doses (high or low) of montelukast.

<sup>4</sup>Percentage of off-label prescriptions for high-dose inhaled corticosteroids and non-approved ages.

**LABD-IC:** inhaled corticosteroids in combination with long-acting  $\beta_2$ -adrenergic agonists.

for which the indication was either controversial or supported by little evidence. Our study also revealed a considerable use of systemic salbutamol in children aged less than 2 years, for which the use is not authorised in the SPC, and extensive prescription of maintenance treatments not indicated for the particular age of the patient or in doses that exceeded recommendations.

Our study demonstrated that off-label prescription for unauthorised indications is carried out, as we found a high consumption of antiasthmatics in young children. The seasonal pattern in the use of antiasthmatics also supports this hypothesis, as consumption by infants and preschoolers was higher in the autumn and winter, when respiratory infections are more prevalent, and decreased in the spring and summer.<sup>37</sup> The spring is the peak season for grass pollen, the major allergen that triggers asthma in children in our autonomous community. Therefore, while we have no data on the actual diagnoses, it seems unlikely that the main indication for the use of antiasthmatics in younger children was asthma.

The use of antiasthmatics for treating young children and their off-label use has been widely documented in the medical literature,<sup>4,6,12,14,17,18,38-40</sup> with salbutamol<sup>4,6,12,17,18,40</sup> and ICs<sup>4,14,17</sup> being the most commonly involved drugs. Some studies have demonstrated<sup>39</sup> or inferred<sup>6,18,38</sup> that antiasthmatics were used for indications other than asthma.

Besides the use of drugs for unapproved therapeutic indications, the off-label prescription of drugs in children most commonly involves their use outside the authorised age groups,<sup>9,14</sup> followed by prescription of doses other than those approved.<sup>3,8,10,11,13</sup> In the case of respiratory drugs, off-label use most commonly involves prescription for age groups for which the drug has not been authorised.<sup>8</sup> Thus, analysing their use by age in Castilla y León, we found a high consumption of systemic bronchodilators and inhaled budesonide in children younger than 2 years, and a considerable consumption of LABD-IC in children less than 4 years of age. Most salient in the category of systemic bronchodilators was the use of systemic

salbutamol in children younger than two years, which is not approved by the SPC; furthermore, oral salbutamol is not recommended by any asthma guideline, as this route of administration is associated with a greater frequency of adverse events and longer onsets of action than the inhalation route. The literature has not often referred to this route of administration for salbutamol, although high consumption of oral salbutamol in children without an asthma diagnosis was reported in the United States for the 2004-2005 period.<sup>41</sup>

As for combined therapy with LABD-IC (especially salmeterol-fluticasone), our study found that it was prescribed to a small proportion of infants younger than 1 year, but that its consumption in children aged 2 to 3 years was similar to that in children aged 7 to 10 years. This has also been observed in Andalusia<sup>42</sup> in children younger than 4 years. The use in children of LABDs, alone or combined with ICs, is controversial due to an apparently higher risk of adverse events. Several studies found a higher risk of severe adverse events, especially hospitalisation, in children treated with LABDs as monotherapy or combined with ICs.<sup>43-45</sup> Furthermore, there is little to no data on this risk in children less than 4 years of age. Thus, the extensive use at these ages found by our study is reason for concern.

On the other hand, when we analysed the off-label prescription of antiasthmatics for unauthorised doses we found that 4% of prescriptions for monotherapy ICs and 13% of prescriptions for combined therapy with LABD-CI were for very high doses. This was most frequent in prescriptions for fluticasone and in children older than 4 years. These data are similar to those reported by other studies. Thus, in the United Kingdom (1999–2000) ICs as monotherapy were the antiasthmatic drugs most commonly prescribed for off-label use at high doses in every age group, but especially in children aged more than 5 years,<sup>10</sup> which was attributed to the discrepancy between the doses recommended in the SPCs and by the British asthma guidelines. In the Netherlands (2002),<sup>46</sup> 8% of children that underwent induction treatment with ICs received doses that far exceeded (doubled) the recommended



doses, especially for fluticasone and in children older than 10 years. The authors of the study did not know why such high doses were used, although they believed it may have been due to the availability in the Netherlands of 100, 250 and 500 µg formulations. These formulations are also available in Spain, as well as a 50 µg formulation. In Portugal (2012), it has been reported that the off-label use at doses too high for the patient's age accounts for nearly half of the fluticasone prescriptions in preschoolers.<sup>7</sup> The long-term use of ICs at high or very high doses carries a risk of decreased adult height<sup>47</sup> and of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression, especially in children receiving daily doses of 500 µg or more of inhaled fluticasone or an equivalent drug.<sup>48</sup> These risks should be taken into account, as most children with persistent asthma can achieve adequate control at low to moderate doses of ICs that do not seem to affect linear growth.<sup>49</sup> Doses greater than 800 µg a day of budesonide or equivalent are only indicated for children with difficult-to-control asthma (about 2% of asthmatic children in Spain).<sup>50</sup>

As for montelukast, 12% of the prescriptions in Castilla y León were for doses outside those specified for the corresponding age by the SPC, and 8% were for doses above the maximum recommended. Montelukast has been used in clinical trials<sup>51,52</sup> in varying doses (4 and 8 mg) in children less than 36 months and compared with placebo, and no difference was found in the frequency of adverse events between the three groups. However, post-marketing studies have found neuropsychiatric events in every age group, leading the FDA<sup>53</sup> to issue a safety alert with recommendations for health care providers in 2009, which the AEMPS also did in 2011.<sup>54</sup> Similarly, a study of psychiatric adverse events in patients younger than 18 years between 2001 and 2010 conducted in Sweden found that these events were more frequent and more severe when the drugs were used outside the specifications of the SPC, and montelukast and inhaled budesonide were the drugs most frequently involved<sup>55</sup>: sleep disorders were the adverse effects most frequently associated

with montelukast, while aggressive behaviour was the most frequent adverse effect associated with ICs. The use at high doses and in ages below those for which the drug was approved were the most frequent types of off-label use of these drugs.

Antiasthmatics are one of the therapeutic groups for which adverse reactions are reported most frequently in the paediatric age group, and adverse reactions are more frequent when they are used off-label.<sup>28,30</sup> In Sweden (2000)<sup>30</sup> antiasthmatics were the therapeutic group associated with the highest number of suspected adverse reactions in non-hospitalised children, and a third of them were associated with off-label prescriptions. Considering that adverse reactions to drugs are reported infrequently and that, as suggested by other studies, many paediatricians may not have been aware of making off-label prescriptions,<sup>9,16,56</sup> it is fair to assume that the actual number of adverse reactions was much higher.

Finally, we want to comment that the main limitation of this study is that it only offers a partial view of the off-label prescription of antiasthmatic drugs, as the pharmaceutical database that we used is not linked to the electronic medical histories of the patients. Thus, we do not know the diagnoses for which the drugs were prescribed, and we estimated the doses based on the formulations used for each age and the dosage recommended in the SPCs. We also could not find information on the severity of asthma or the duration of antiasthmatic treatment. However, the reference population and its size are strengths of the study. The prescriptions we analysed probably amount to 65% of the antiasthmatics consumed by children aged less than 14 years in Castilla y León during the period under study,<sup>37</sup> which allows for an accurate assessment of this type of prescription in our autonomous community.

In conclusion, this study provides partial knowledge on the off-label prescription of antiasthmatics in the paediatric population of the autonomous community of Castilla y León in a recent period. We found that the consumption of antiasthmatic drugs peaked at ages in which the diagnosis of

asthma was unlikely, and demonstrated their use at ages and in doses for which the risk-benefit ratio may be unfavourable. While off-label prescription may be necessary and appropriate, it should be based on rigorous scientific criteria and seek to benefit the patient..

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare in relation to the preparation and publication of this article.

## REFERENCES

1. Neubert A, Wong IC, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey. *Pharmacol Res.* 2008;58:316-22.
2. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: Prospective study. *BMJ.* 1998;316:343-5.
3. Pandolfini Ch, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr.* 2005;164:552-8.
4. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed an off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ.* 2000;320:79-83.
5. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatrics wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther.* 2009;34:277-87.
6. Baiardi P, Ceci A, Felisi M, Cantarutti L, Girotto S, Sturkenboom M, et al. In-label and off-label use of respiratory drugs in the Italian paediatric population. *Acta Paediatr.* 2010;99:544-9.
7. Morais-Almeida M, Cabral AJ. Off-label prescribing for allergic diseases in pre-school children. *Allergol Immunopathol (Madrid).* 2014;42:342-7.
8. Silva D, Ansoategui I, Morais-Almeida M. Off-label prescribing for allergic diseases in children. *World Allergy Ogan J.* 2014;7:4.
9. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Cheron G, Crocheton N, et al. Off-label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child.* 2000;83:502-5.
10. Ekins-Daukes S, Helms PJ, Simpson CR, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60:349-53.
11. Gavrilov V, Lifshitz M, Levy J, Gorodischer R. Unlicensed and off-label medication use in a General Pediatrics Ambulatory Hospital unit in Israel. *IMAJ.* 2000;2:595-7.
12. Bazzano AT, Mangione-Smith R, Schonlau M, Suttrop MJ, Brook RH. Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Acad Pediatr.* 2009;9:81-8.
13. Morales-Carpi C, Estañ L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:315-20.
14. Blanco-Reina E, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola M, Márquez Romero EI, Bellido-Estévez I. Estudio de las prescripciones farmacológicas en niños a nivel de atención primaria: evaluación de los usos off-label o fuera de ficha técnica. *Aten Primaria.* 2014;47:344-50.
15. García Blanes CP, Rodríguez-Cantón Pascual P, Morales-Carpi C, Morales-Olivas FJ. ¿Se ha modificado el uso de antitérmicos tras la introducción de ibuprofeno a diferentes concentraciones? *An Pediatr (Barc).* 2014;81:383-8.
16. Piñeiro Pérez R, Ruiz Antorán MB, Avendaño Solá C, Román Riechmann E, Cabrera García L, Cilleruelo Ortega MJ, et al. Conocimiento sobre el uso de fármacos off-label en Pediatría. Resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013 (estudio OL-PED). *An Pediatr (Barc).* 2014;81:16-21.
17. Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, van den Anker JN, Strickerf BH. Unlicensed and off-label prescription

## ABBREVIATIONS

**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios • **LTRA:** leukotriene receptor agonist • **PC:** Primary Care • **ATC:** Anatomical Therapeutic Chemical Classification. • **ICs:** inhaled corticosteroids • **CONCYLIA:** Pharmacy Information System of Castilla y León • **EMA:** European Medicines Agency • **FDA:** Food and Drug Administration • **PDD:** prescribed daily dose • **DDD:** defined daily dose • **SA-CYL:** National Health System of Castilla y León • **LABD:** long-acting bronchodilator.

- of respiratory drugs to children. *Eur Respir J*. 2004; 7:310-3.
18. Sen EF, Verhamme KM, Neubert A, Hsia Y, Murray M, Felisi M, et al. Assessment of pediatric asthma drug use in three European countries; a TEDDY study. *Eur J Pediatr*. 2011;170:81-92.
  19. McCowan C, Hoskins G, Neville RG. Clinical symptoms and 'off-label' prescribing in children with asthma. *Br J Gen Pract*. 2007;57:220-2.
  20. Wharton GT, Murphy MD, Avant D, Goldsmith JV, Chai G, Rodríguez VJ, et al. Impact of pediatric Exclusivity on drug labeling and demonstrations of efficacy. *Pediatrics*. 2014;134:e512-e518.
  21. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Off-label use drugs in children. *Pediatrics*. 2014; 133:563-7.
  22. Informe de la comisión al parlamento europeo y al consejo. Mejores medicamentos pediátricos. Del concepto a la realidad. In: Comisión Europea [online] [consulted on 27/08/2015]. Available in [http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013\\_com443/paediatric\\_report-com\(2013\)443\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com(2013)443_es.pdf)
  23. Peiré García MA. Importancia de la farmacología clínica en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:99-102.
  24. Valls-i-Soler A, Santesteban E, Campino A. Mejores medicamentos en Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75:85-8.
  25. Bravo Acuña J. Mesa Redonda. Uso de fármacos off-label en las diferentes disciplinas pediátricas. Libro de ponencias y comunicaciones. Congreso extraordinario de la Asociación Española de Pediatría 2014 (p. 184). In: [congresoae.org](http://congresoae.org) [online] [consulted on 27/08/2015]. Available in [www.congresoae.org/2014/readcontents.php?file=webstructure/01\\_sesiones\\_cientificas\\_oficiales.pdf](http://www.congresoae.org/2014/readcontents.php?file=webstructure/01_sesiones_cientificas_oficiales.pdf)
  26. Sachs AN, Avant D, Lee CS, Rodriguez W, Murphy MD. Pediatric information in drug product labeling. *JAMA*. 2012;307:1914-5.
  27. Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado número 174 de lunes 20 de julio del 2009. Available in [www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf](http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf)
  28. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr*. 1999;88:965-8.
  29. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children; EMA/11207/04. In: European Medicines Agency [online] [consulted on 27/08/2015]. Available in [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf)
  30. Ufer M, Kimland, E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13:147-52.
  31. Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:21-8.
  32. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:665-70.
  33. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report 2007. In: National Heart, Lung, and Blood Institute [online] [consulted on 27/08/2015]. Available in [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf)
  34. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2014. In: Global Initiative for Asthma [online] [consulted on 27/08/2015, actualizado en 2014]. Available in [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
  35. Castillo JA, de Benito J, Escribano A, Fernández M, García de la Rubia S, Grupo de trabajo para el Consenso sobre Tratamiento del Asma Infantil. Consenso para el tratamiento del asma en Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:253-73.
  36. British guideline on the management of asthma. In: SIGN [online] [consulted on 27/08/2015, actualizado en octubre de 2014]. Available in [www.sign.ac.uk/pdf/SIGN141.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN141.pdf)
  37. Casares-Alonso I, Cano-Garcinuño A, Blanco-Quirós A, Pérez-García A. Anti-asthmatic prescription variability in children according to age. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:383-91.
  38. Bisgaard H, Szfler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42: 723-38.
  39. Ochoa Sangrador C, González de Dios J, Grupo investigador del proyecto aBREVIADo (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación). Manejo de la bronquiolitis aguda en atención primaria: análisis

- de la variabilidad e idoneidad (proyecto aBREVIA-Do). *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:167-76.
40. Ribeiro M, Jorge A, Macedo AF. Off-label Drug prescribing in a Portuguese paediatric emergency unit. *Int J Clin Pharm*. 2013;35:30-6.
  41. Korelitz JJ, Zito JM, Gavin NI, Masters MN, McNally D, Irwin DE, *et al.* Asthma-related medication use among children in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:222-9.
  42. Praena Crespo M, Lora Espinosa A, Murcia Garcia J, Rodriguez Castilla J. Uso racional de medicamentos en el asma y en el menor de tres años con sibilancias. In: AEPap. Curso de Actualización en Pediatría 2011. Madrid: Exlibris Ediciones; 2011. p. 391-4.
  43. McMahon AW, Levenson MS, McEvoy BW, Mosholder AD, Murphy, D. Age and risks of FDA-approved long-acting  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonists. *Pediatrics*. 2011;128:e1147-e1154.
  44. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Safety of long-acting beta agonists for the treatment of asthma: clearing the air. *Thorax*. 2012;67:342-9.
  45. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD006923.
  46. Schirm E, de Vries TW, Tobi H, van den Berg PB, de Jong-van den Berg LT. Prescribed doses of inhaled steroids in Dutch children: too little or too much, for too short a time. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62:383-90.
  47. Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: is there a dose response impact on growth? An overview of Cochrane reviews. *Paediatr Respir Rev*. 2015;16:51-2.
  48. Smith RW, Downey K, Gordon M, Hudak A, Meeder R, Barker S, *et al.* Prevalence of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in children treated for asthma with inhaled corticosteroid. *Paediatr Child Health*. 2012;17:e34-e39.
  49. Smyth AR, Barbato A, Beydon N, Bisgaard H, de Boeck K, Brand P, *et al.* Respiratory medicines for children: current evidence, unlicensed use and research priorities. *Eur Respir J*. 2010;35:247-65.
  50. Plaza-Martín AM, Vennera MC, Galera J, Herráez L, PREX Study Group. Prevalence and clinical profile of difficult-to-control severe asthma in children: Results from pneumology and allergy hospital units in Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42:510-7.
  51. Bisgaard H, Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:379-83.
  52. Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice MP, *et al.* Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:854-60.
  53. Leukotriene Inhibitors: Montelukast (marketed as Singulair), Zafirlukast (marketed as Accolate), and Zileuton (marketed as Zyflo and Zyflo CR). 2009. In: FDA. Safety information [online] [consulted on 27/08/2015]. Available in [www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166246.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166246.htm)
  54. Información sobre seguridad. Montelukast: notificación de casos de reacciones psiquiátricas. In: AEMPS [online] [consulted on 27/08/2015]. Available in [www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/febrero/informe-medicamentos.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/febrero/informe-medicamentos.htm)
  55. Byddell M, Brunlöf G, Wallerstedt SM, Kindblom JM. Psychiatric adverse drug reactions reporting during a 10-year period in the Swedish pediatric population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:79-86.
  56. Marchetti F, Bua J, Ventura A, Notarangelo LD, Di Maio S, Migliori G, *et al.* The awareness among paediatricians of off-label prescribing in children: a survey of Italian hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:81-5.