

# Información OMS de Medicamentos

## Índice

### Acceso a Medicamentos Esenciales

La OMS celebra 30 años de medicamentos esenciales 285

### Enfoque en la Farmacovigilancia

Terapia estrogénica y síntomas de parkinsonismo: revisión realizada sobre la base de datos de la OMS de RAM. 289

### Temas de Seguridad y Eficacia

Perfluten inyectable: reacciones cardiopulmonares graves 301

Gefitinib: inferior a docetaxel en supervivencia global 301

Rituximab y leucoencefalopatía multifocal progresiva 302

Implanon®: interacciones y falta de eficacia contraceptiva 303

Agentes antipsicóticos atípicos y efectos extrapiramidales 303

Tiazolidenedionas y disminución de la densidad mineral ósea 305

Trastornos renales con ácido zoledrónico 305

Epoetinas: exceso de mortalidad inexplicada 306

Uso de sibutramina contraindicado y reacciones cardiovasculares 307

Agentes de contraste con Gadolinio: fibrosis nefrogénica sistémica 308

Swedish Adjustable Gastric Band: incidentes que motivaron su explantación. 309

### Acciones reguladoras y novedades

Vacunas de virus de influenza: hemisferio sur 311

¿Retirada de medicamentos para la tos que contienen clobutinol? 311

Rimonabant: alerta de seguridad por alteraciones psiquiátricas 311

Lumiracoxib: cancelación del registro Lumiracoxib: retirada de indicación para dosis altas 312

Ixabepilona: aprobado para el cáncer de mama avanzado 313

Aprobada vacuna contra la viruela de segunda generación 313

Actualizaciones reguladoras 314

### Medicamentos genéricos

Sustitución de medicamentos genéricos en Jamaica: el desafío de mejorar la efectividad 317

Preguntas frecuentes sobre medicamentos genéricos 323

### Actualización en Garantía de Seguridad

Últimos desarrollos en Calidad ICH 327

### Documentos de consulta International Pharmacopoeia

Oxitocina 333

Inyección de oxitocina 337

### Información Publicaciones y Eventos recientes

GMP para medicamentos herbarios 341

Calidad de antirretrovirales en países africanos 341

El viaje de la salud 341

Guías de derechos humanos para compañías farmacéuticas 342

### Denominaciones Comunes Internacionales: Lista 98

343



## **Anuncio**

**La 13ª Conferencia Internacional de  
Autoridades Regulatoras de Medicamentos  
(ICDRA) será organizada por la Agencia Suiza de  
Medicamentos SWISSMEDIC con la  
colaboración de la Organización Mundial  
de la Salud.**

**La Conferencia tendrá lugar  
en Berna, Suiza  
desde el 16 al 19 de septiembre de 2008.**

**Puede consultarse información regularmente actualizada en :**

**<http://www.icdra.ch>**

**O**

**<http://www.who.int/medicines/icdra/en/index/html>**

# Acceso a Medicamentos esenciales

## La OMS celebra 30 años de medicamentos esenciales

Los Medicamentos esenciales son aquéllos dirigidos a satisfacer las necesidades prioritarias de salud de una población determinada. La selección de medicamentos esenciales se realiza en base a la importancia en salud, la calidad, seguridad, eficacia y relación costo-efectividad comparativa. Los medicamentos esenciales deben estar disponibles en las cantidades y formas de dosificación necesarias y deben ser provistos a través del sistema de salud en funcionamiento. La selección de los medicamentos esenciales es la piedra angular de las políticas nacionales de medicamentos.



### Lista de Medicamentos esenciales: una herramienta de la atención primaria de salud

El año 2007 marca el 30° aniversario de la Lista de Medicamentos Esenciales (LME) de la Organización Mundial de la Salud. La LME fue creada en 1997 con el objetivo de proporcionar a los gobiernos un modelo de la selección de medicamentos dirigido a las necesidades de salud de la población que sirva como herramienta fundamental para la promoción de la atención primaria de salud mediante la racionalización de la selección y el uso de los medicamentos, así como del costo de los mismos.

La LME es revisada cada dos años por un comité de expertos independientes, con la finalidad de introducir cambios que reflejen los desarrollos y los nuevos problemas surgidos en el ámbito de la salud. La versión de marzo de 2007 está dirigida al tratamiento de muchas enfermedades prioritarias a nivel mundial, como malaria, VIH/SIDA, tuberculosis, salud reproductiva y enfermedades crónicas.

En la actualidad, 156 de los 193 Estados Miembros de la Organización Mundial de la Salud han adoptado las listas de medicamentos esenciales. Muchos países también disponen de listas provinciales.

En los países en desarrollo el acceso a medicamentos es difícil por muchas razones, entre las que se encuentran sistemas de distribución y provisión deficientes, personal e instalaciones de salud insuficientes, bajas inversiones en salud y el elevado costo de los medicamentos. La lista de medicamentos esenciales es una herramienta que puede contribuir a la gestión de compra y selección de medicamentos y a la selección de calidad asegurada y productos costo-efectivos.

- Los medicamentos representan del 15 al 30% del gasto en salud en las economías en transición y del 25 al 66% en los países en desarrollo.
- En los países en desarrollo estos medicamentos constituyen los mayores gastos en salud para los hogares pobres.
- Una encuesta realizada en Uganda en 2004 mostró que de 28 medicamentos de la lista de medicamentos esenciales de ese país, solamente el 55% podían encontrarse en las instituciones de salud en las que brindaba tratamiento gratuito. Si los habitantes tenían que comprar los mismos medicamentos de su bolsillo, los precios de los productos de marca eran 13.6 veces superiores al precio de referencia internacional y para los genéricos 2.6 veces superiores.

- El Informe de la Comisión de Macroeconomía y Salud – Report of the Commission on Macroeconomics and Health (2001) – estima que en 2015 más de 10 millones de muertes por año podrían prevenirse por intervenciones escalonadas para enfermedades comunicables y no comunicables, y para enfermedades maternas y perinatales. La mayoría de estas intervenciones dependen de los medicamentos esenciales.

## Países pioneros

### Mozambique

En 1977, pocos meses antes de que la OMS publicara la primera LME, Mozambique ya había creado su farmacopea nacional y una lista que consistía en 430 medicamentos esenciales. El país ha logrado aumentar el acceso a medicamentos de su población del 10% en 1975 al 80% en 2007.

En 2006, los resultados de una encuesta de la OMS informaban que en el área de dispensación de las instituciones de salud públicas se pagaba un promedio de 2800 Metical por medicamentos más honorarios – lo que equivalía a media hora de salario de un trabajador estatal de la menor categorización y la menor escala salarial.



De acuerdo a la misma encuesta, de 465 muestras de medicamentos regularmente sometidas a análisis, solamente 34 (7,4%) no cumplieron las pruebas de identidad o ensayo.

### Perú

Perú creó una lista de medicamentos básicos en 1960, en un intento de atender al menos las necesidades más urgentes de la población en materia de medicamentos.

En 1971, el país promovió el Programa Básico de Medicamentos, estimulando la creación y el uso de la primera lista de medicamentos esenciales.

### Sri Lanka

Sri Lanka (antiguamente llamado Ceilán) creó en 1959 una lista de medicamentos para ser incluidas en las adquisiciones del sistema de salud estatal. Además, se publicó el Formulario de Hospitales de Ceilán (Ceylon Hospitals Formulary), que brindaba información sobre el uso de estos medicamentos. También se puso en marcha un sistema de alcance internacional, que disminuía los costos y al mismo tiempo aumentaba la disponibilidad de estos medicamentos.

A pesar de la oposición de la industria, Sri Lanka introdujo en 1972 un monopolio controlado por el Estado para realizar la adquisición de medicamentos para todo el país a través de la creación de la Corporación Farmacéutica del Estado – State Pharmaceutical Corporation (SPC) – haciendo así extensiva esta iniciativa al sector privado. Después de 1977 y debido a presiones provenientes del sector privado, el gobierno de Sri Lanka permitió a las compañías la importación de múltiples marcas de medicamentos.

En 1987, Sri Lanka creó la Corporación Estatal para la Elaboración de Medicamentos – State Pharmaceutical Manufacturing Corporation (SPMC) – con el objetivo de importar materias primas y elaborar medicamentos esenciales genéricos. Desde entonces, la resistencia del gobierno a la privatización y al monopolio de las adquisiciones ha logrado mantener bajo control tanto la calidad como los precios, incluso en el sector privado.

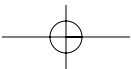
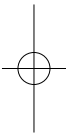
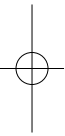
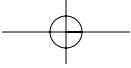
Un factor crítico para el éxito de estas iniciativas en Sri Lanka es la existencia de un sistema de educación universal, que ha permitido una mayor toma de conciencia sobre la importancia de la salud y una fuerte demanda de servicios de salud en general. La educación y capacitación de los profesionales de la salud se realizan en concordancia con el sistema y la política nacional de suministro de medicamentos, incluyendo el concepto de medicamentos esenciales.

## Lista de Medicamentos Esenciales: ampliamente reconocida y adoptada

Muchas organizaciones internacionales, incluyendo la UNICEF y el ACNUR, así como organizaciones no-gubernamentales y agencias internacionales de provisión de medicamentos sin fines de lucro, han adoptado el concepto de Medicamentos Esenciales. La lista de Medicamentos Esenciales es un lineamiento a nivel internacional para la adquisición y suministro de medicamentos, para los esquemas de reembolso de gastos de medicamentos, para donaciones y para la producción a nivel local.

La Federación de Sociedades de Cruz Roja y Media Luna Roja – Federation of the Red Cross and Red Crescent Societies – y Médicos sin Fronteras – Médecins Sans Frontières (MSF) – así también como organizaciones profesionales tales como la British Medical Association y la Federación Internacional Farmacéutica (International Pharmaceutical Federation IPF) — han adoptado también la estrategia de medicamentos esenciales como base de su sistema de suministro, fundamentado en la LME. La LME ha sido utilizada ampliamente a nivel internacional para el desarrollo de listas para indicaciones especiales, tales como El Botiquín Médico Interinstitucional de Emergencia (1998); la lista de Naciones Unidas de elementos de Alivio de Emergencias (Emergency Relief Items); o la Lista de Medicamentos Esenciales para la salud reproductiva (2006)

*Fuente: Organización Mundial de la Salud.  
<http://www.who.int/medicines>*



# Enfoque en la Farmacovigilancia

## Terapia estrogénica y síntomas de parkinsonismo: revisión realizada en la base de datos de RAM de la OMS

Es bien conocido el hecho de que la Enfermedad de Parkinson se diagnostica menos en mujeres que en hombres. Este aparente efecto protector que tienen las mujeres contra la enfermedad degenerativa del sistema nervioso podría estar relacionado con los estrógenos, aunque se conoce poco del mecanismo de acción del sistema dopaminérgico. Con una cantidad aproximada de 10 a 15 millones de mujeres que usan contraceptivos orales solamente en EE.UU., esta revisión apunta a examinar las pruebas que apoyen una posible relación entre la enfermedad de Parkinson y los estrógenos en las mujeres.

Se realizó una revisión de la literatura actualmente disponible sobre el tema mediante consulta a Medline y realizando una búsqueda de notificaciones de casos existentes en la base de datos del Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional para posibles síntomas relacionados con enfermedad de Parkinson que puedan aparecer a partir de terapia estrogénica. Los resultados, aunque contradictorios, parecen establecer que los estrógenos protegen a las mujeres de adquirir la enfermedad o algunos síntomas de ésta. Es necesaria una investigación intensiva para establecer una relación entre la terapia estrogénica y el desarrollo de parkinsonismo.

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad crónica, progresiva y degenerativa, caracterizada por la degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas en la pars compacta de la Substancia nigra (SNpc) (1). La pérdida de las aferencias de dopamina tiene como resultado una reducción en la liberación de dopamina en el cuerpo estriado, que es la porción del encéfalo que recibe los neurotransmisores de estas neuronas (2) y la manifestación de una disfunción motora extrapiramidal, caracterizada por temblor, rigidez y bradiquinesia (3). En los últimos años, varios genes han sido relacionados con formas autosómicas recesivas de la EP. Sin embargo, la gran mayoría de los casos de EP parecen surgir esporádicamente (4) y no se conoce todavía la etiología precisa de

la degeneración dopaminérgica en estos casos. Se han propuesto varios mecanismos, incluido el papel que cumple estrés oxidativo, la excitotoxicidad inducida por glutamato, la depleción en los niveles de los antioxidantes endógenos, la reducción en la expresión de los factores tróficos, los procesos inflamatorios y una degradación proteica disfuncional (5). Además, se ha postulado que la exposición a toxinas ambientales, tales como pesticidas y herbicidas, ya sea en forma aislada o en sinergia con factores predisponentes endotóxicos o genéticos, podría contribuir al daño sostenido de las neuronas dopaminérgicas (5,7). Esto puede ser verdadero, especialmente si la exposición tiene lugar en el periodo de desarrollo, cuando las neuronas son particularmente vulnerables.

*"Use of WHO'S global database to compare hormone replacement therapy and parkinsonian symptoms in women", un estudio realizado por Ilse S. Pienaar y William M.U. Daniels, Department of Medical Physiology, University of Stellenbosch, Sudáfrica; I. Ralph Edwards y Kristina Star, Signal Detection and Analysis Department, Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Suecia; Karl J. Morten, Nuttfield Department of Obstetrics & Gynaecology, University of Oxford, The Women's Centre, John Radcliffe Hospital, Reino Unido. Se pueden obtener copias de esta revisión solicitándolas a: ilse.pienaar@dpag.ox.ac.uk*

Distintos estudios epidemiológicos, entre los que se encuentran estudios de EE.UU. y Europa, que indican una preponderancia masculina a sufrir EP (7, 13-15) han señalado una incidencia y prevalencia de 1.5 a 2 veces mayor de EP en hombres en comparación con mujeres (7-12). Sin embargo, en Japón se ha observado una preponderancia de la EP en mujeres, (16) y cada cierto tiempo se dan a conocer datos discrepantes en cuanto a incidencia, síntomas, efectos de la medicación y respuesta al tratamiento (17). Ejemplos de estas inconsistencias son la observación de mayor prevalencia de una instalación muy tardía de la EP en mujeres (18) y la fluctuación que existe en el curso progresivo de la EP en pacientes femeninas en el transcurso de la vida (19).

La marcada diferencia que existe en la tasa de la enfermedad en ambos sexos sugiere que el entorno hormonal del cerebro durante la edad adulta puede ser un punto de partida importante en la búsqueda de una explicación. Se ha postulado que las hormonas reproductivas femeninas, estrógenos, progesterona y hormona luteinizante, como las que presentan las mujeres durante la fase pre-menopáusicas, podrían ejercer un efecto protector en el entorno neuronal con respecto a la degeneración neuronal, crecimiento y susceptibilidad a las toxinas.

Esto ha sido demostrado en modelos animales en los que los estrógenos ejercen un aparente efecto neuroprotector cuando la hormona se administra antes de la injuria tóxica necesaria para desencadenar los síntomas de EP o coincidentemente con el pico tóxico (20-22). Los estrógenos ejercen sus efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) tanto a través de mecanismos genómicos (modulación de la síntesis, liberación y metabolismo de los neurotransmisores, neuropéptidos y neuroesteroides) como a través de mecanismos no genómicos, influenciando la excitabilidad eléctrica, la función sináptica y las características morfológicas. Tales influencias pueden no solamente ejercer una influencia sobre la preponderancia observada en los hombres en una enfermedad asociada con el sistema dopaminérgico nigroestriatal, como es

la EP (23) sino que también puede ser capital en la patogénesis de otras enfermedades neurodegenerativas asociadas con la edad, como la enfermedad de Alzheimer (24).

Los estudios en animales indican que los estrógenos afectan la síntesis, liberación y metabolismo de la dopamina a través de sus efectos sobre los sitios de captación de dopamina (25) y pueden también modular la expresión y función del receptor de dopamina (26), lo que por lo tanto tiene influencia sobre los comportamientos mediados por los ganglios basales (27). Además, se ha demostrado un efecto neuroprotector de los estrógenos en modelos animales de EP que investigaron injurias neurotóxicas para poblaciones neuronales selectivas. Por ejemplo, esto se ha demostrado con éxito para la toxicidad de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) en primates, mientras que resultados similares se han producido utilizando el modelo de 6-hidroxidopamina en ratas (20). Además, se ha informado de una pérdida de neuronas dopaminérgicas superior al 30% en primates no humanos como resultado de la privación estrogénica (30), mientras se ha comprobado que el reemplazo estrogénico crónico restaura la función dopaminérgica en ratas ovariectomizadas (31).

Aunque existe un gran número de informes sobre los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre el SNC de los animales, los datos en seres humanos son escasos y a menudo contradictorios (31,32). Las pruebas acerca de si los estrógenos estimulan o inhiben el sistema dopaminérgico en humanos no son concluyentes y varían desde informes de que el uso de estrógenos solos (en ausencia de progesterona) puede aumentar el riesgo de desarrollar EP en mujeres que han sufrido histerectomía (34), a estudios en los cuales no se ha observado ningún efecto modificador (35).

La inconsistencia de estos datos es difícil de explicar, especialmente a la luz de pruebas de que ni las células sensibles a dopamina localizadas en la región mesencefálica de origen ni las de los ganglios basales terminales han mostrado ninguna capacidad

de concentrar estrógenos (32). Por el contrario, estos hallazgos producen confusión y no brindan el fundamento adecuado y necesario para la elaboración de lineamientos prácticos.

La menopausia es un hito fisiológico que, solamente en los EE.UU., anualmente experimentan al menos 2 millones de mujeres (36) y comprende la cesación de las secreciones ováricas, entre las que se cuentan los estrógenos. Debido a los avances realizados en las últimas décadas en la atención médica la expectativa de vida ha aumentado, y a nivel mundial los segmentos de mayor edad de las poblaciones occidentales aumentan progresivamente (37). No obstante, la edad promedio de comienzo y finalización de la menopausia permanece constante, por lo que actualmente las mujeres pueden vivir la mitad de sus vidas adultas tras la instalación de su menopausia (38). La relación entre menopausia y salud preocupa a muchas mujeres debido a informaciones de que la deficiencia estrogénica post-menopáusica deja a las mujeres más expuestas a las injurias neurotóxicas. Además, debido al progresivo aumento de la edad de la población, un número de personas cada vez mayor tiene posibilidades de padecer trastornos asociados con anomalías del sistema dopaminérgico que pueden producirse con el envejecimiento, incluyendo la EP (13). Esta posibilidad se sustenta en diversas evidencias que abarcan informes de que los síntomas de EP en fase temprana son menos severos en mujeres que reciben terapia de reemplazo estrogénico, un menor umbral anti-parkinsoniano para levodopa (39), y diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a síntomas y respuestas al tratamiento con levodopa. Un estudio (40) utilizó la "prueba neuroendócrina", técnica ampliamente utilizada para investigar el tono de neurotransmisores en seres humanos, para detectar los efectos de los estrógenos sobre la respuesta dopaminérgica. Los investigadores usaron la secreción hormona de crecimiento (GH, Growth Hormone) inducida por apomorfina por vía de los receptores de dopamina post-sinápticos (D2), localizados en la eminencia media del hipotálamo,(41),

para investigar la respuesta dopaminérgica en pacientes mujeres. Sus resultados indican que las mujeres postmenopáusicas que son tratadas con terapia estrogénica durante un periodo prolongado, presentan mejores respuestas de GH comparadas con mujeres que no han recibido estrógenoterapia, sugiriendo, de esta manera, un tono dopaminérgico aumentado. Es interesante notar que otro estudio ha informado acerca de una pérdida comparativamente mayor en la concentración de los receptores de dopamina D2 en mujeres que en hombres (42). Estos receptores generalmente disminuyen de forma importante en los seres humanos como resultado del envejecimiento, particularmente en las regiones cerebrales de los ganglios frontales y basales (42).

El reconocimiento de la importancia del papel que desempeñan los estrógenos no solamente en el desarrollo y mantenimiento del sistema reproductivo femenino sino también de su efecto modulador sobre el SNC ha tenido como resultado el desarrollo farmacéutico de una vasta gama de compuestos esteroideos y no esteroideos que interactúan con los receptores estrogénicos. En el mundo entero, más de 60 millones de mujeres utilizan terapia contraceptiva oral (43), lo que supone tanto la utilización de productos con asociaciones de estrógenos y progestina, o monofármacos con progestina sola. Con niveles de estrógenos circulantes disminuidos en mujeres menopáusicas, la terapia hormonal de reemplazo (THR) es el tratamiento estándar para restablecer los niveles hormonales disminuidos como paso preventivo contra las molestias y los posibles problemas de salud de la menopausia.

Debido a informaciones publicadas a mediados de la década 1970 de que las mujeres postmenopáusicas que hacían uso de estrógenos solos presentaban un riesgo significativamente aumentado de desarrollar cáncer de endometrio y de mama (44), se agregó progestina, una versión sintética de la progesterona, al régimen de THR habitual con el objetivo de contrarrestar los efectos de los estrógenos. Además, existen pruebas que relacionan la THR con un riesgo

marginal de ictus, cardiopatía y cáncer de mama (45). Se puede agregar un andrógeno, habitualmente testosterona, al régimen farmacológico para ayudar a restablecer la libido, los niveles de energía disminuidos y para prevenir la osteoporosis que sigue a la menopausia.

La THR ha sido utilizada como herramienta terapéutica más allá del objetivo original para el que fue diseñada. Se ha intentado incluir la THR como estrategia terapéutica dirigida a diversas enfermedades que afectan en forma primaria el sistema reproductivo, incluyendo cáncer de mama y disfunciones uterinas (46), mientras que se ha informado de efectos beneficiosos del uso de la THR en el tratamiento de la osteoporosis y de la enfermedad arterial coronaria (47). Los compuestos dirigidos a la inducción de la actividad de receptores estrogénicos específicos y potentes en tejidos blanco no tradicionales, como el sistema nervioso central (SNC) pueden presentar también potencial terapéutico, ya sea por la modulación de los neurotransmisores cerebrales o bien por acción neuroprotectora. Hay estudios que demuestran un efecto protector de la THR contra el desarrollo de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer cuando se administra tras la menopausia (48).

Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con un gran número de pacientes, sobre la THR no logró reproducir estos resultados (49). Estudios realizados en seres humanos que presentan síntomas extrapiramidales, como la EP, ilustran el efecto mediado por el comportamiento de los estrógenos sobre la dopamina en los ganglios basales (50), y se han realizado pruebas bioquímicas que sugieren que los estrógenos regulan la transmisión dopaminérgica en los ganglios basales (51,52). Además, se han asociado varios efectos ginecológicos beneficiosos con la THR, tales como su capacidad para reducir la incidencia de amenorrea secundaria (53), neoplasia benigna de mama (54), prevención de la anemia ferropénica (55), reducción del riesgo de cáncer de endometrio (56-59), prevención del embarazo ectó-

pico (60-63) sobre la formación de quistes ováricos funcionales (64) y la enfermedad inflamatoria pélvica (65).

Existen sospechas fundadas de que los sustanciales cambios hormonales asociados con la menopausia natural o provocada quirúrgicamente producen reacciones adversas y contribuyen a la iniciación y/o desarrollo de varias enfermedades. Estas sospechas surgen especialmente de diversos estudios que indican la incidencia significativamente mayor de trastornos cardiovasculares, incluyendo ictus, debido a tromboembolismo, hemorragia subaracnoidea y trombosis venosa cerebral en mujeres que utilizan contraceptivos orales, en especial estrógenos en altas dosis (66).

De igual forma, se han documentado diversas alteraciones neurológicas que sugieren la participación de los estrógenos en su desarrollo. Por ejemplo, se ha postulado que la corea puede deberse a la acción directa de los estrógenos o a la acumulación de dopamina en el cerebro causada por su unión competitiva a la enzima catecol-o-metiltransferasa (COMT), responsable de la degradación de dopamina (66). La influencia de los estrógenos en las funciones cerebrales está apoyada además por otras pruebas que provienen de experimentos que muestran que la expresión de la COMT está regulada por los esteroides ováricos (51,52,67). Las pruebas del papel de los estrógenos en la EP son menos claros, algunos estudios sugieren que la terapia de reemplazo estrogénico puede resultar útil en mujeres durante las fases tempranas de la enfermedad y antes de la iniciación de la medicación con levodopa (68). Sin embargo, otros estudios han demostrado solamente un débil efecto anti-parkinsoniano de la terapia con  $17\beta$ -estradiol o no han mostrado efectos beneficiosos en la EP (70), apoyando de esta forma un efecto dopaminérgico de los estrógenos sobre los síntomas de Parkinson (71).

En ausencia de investigaciones que expliquen los efectos que los estrógenos ejercen sobre el sistema dopaminérgico, especialmente en términos de la influencia del tratamiento a largo plazo, los resultados

beneficiosos que se obtienen de la THR superan ampliamente los riesgos de ésta, y el aumento de la prescripción de THR continúa en todo el mundo. El presente artículo resume la aparente paradoja de los efectos de los estrógenos sobre el SNC con particular interés en dilucidar si la hormona provista por la THR puede aumentar o reducir las posibilidades de sufrir EP o síntomas simil Parkinson, o alterar características específicas de la EP.

### Método

El presente artículo es una revisión de los datos actualmente disponibles para la evaluación de la seguridad relativa de la terapia de suplemento hormonal para mujeres. El fundamento del mismo es que el número de mujeres llegan a la mitad de sus vidas y solicitan consejo profesional acerca de la THR probablemente se duplique. Hasta el momento, los estudios que han investigado la seguridad relativa de los estrógenos en el contexto del desarrollo de síntomas relacionados con la EP presentan limitaciones. En el mejor de los casos los resultados de estos estudios no son concluyentes, y sugieren o bien un riesgo asociado (23,35) o bien la ausencia de riesgo para el desarrollo de la enfermedad (45). En vista de estas conclusiones contradictorias, realizamos, en colaboración con el Programa Internacional de la OMS para la Vigilancia de Medicamentos, a través del centro colaborador con base en Uppsala, Suecia, una revisión de los datos publicados existentes al momento, para examinar específicamente el riesgo aumentado para el desarrollo de los síntomas relacionados con la EP que la THR pueda producir.

La base de datos del Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional contiene aproximadamente 3.7 millones de notificaciones de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, recogidas desde 1968, y actualmente 81 países participan en el Programa (72). Estas notificaciones espontáneas proporcionan un método de primera línea de vigilancia

para la detección de nuevas reacciones adversas a medicamentos (RAMs). Esto es extremadamente útil debido a la considerable población bajo vigilancia y a que la notificación de las reacciones adversas inesperadas se realiza cuando éstas se producen (73).

Se realizó una búsqueda de *data mining*(\*) (74) para extraer las combinaciones de fármacos y RAM que ocurren con mayor frecuencia de lo esperado. Una asociación positiva fármaco-RAM implica una diferencia significativa con relación a la frecuencia existente en la base de datos global (75). La investigación fue realizada utilizando la clasificación Anatómico Terapéutico Química (ATC) para abarcar todos los compuestos que contienen estrógenos. Se incluyeron en la búsqueda las notificaciones con fármacos que pertenecen a cualquiera de los siguientes grupos ATC:

- contraceptivos hormonales de uso sistémico / estrógenos y progestágenos;
- estrógenos/ naturales y estrógenos semi-sintéticos; estrógenos sintéticos;
- estrógenos asociados con otros fármacos:
- andrógenos y estrógenos;
- andrógenos solos
- progestágenos y estrógenos en asociación

En la búsqueda se utilizaron los siguientes términos preferidos de la OMS (WHO-ART, diccionario de reacciones adversas de la OMS) para los trastornos de movimiento asociados con la terapia: Bradiquinesia, Disquinesia, Hipoquinesia, Coreoatetosis, Hipertonía, Tremor, Trastorno extrapiramidal y Parkinsonismo agravado. En la terminología de reacciones adversas de la OMS hay cuatro términos relacionados con "Enfermedad de Parkinson". Tres subterminos están incluidos bajo el término preferido "trastorno extrapiramidal", a saber, "Síndrome de Parkinson", "Parkinsonismo" y "marcha de Parkinson", mientras que el cuarto término fue el término preferido "Parkinsonismo agravado", que no abarca otros términos incluidos adicionales.

(\*) *Data Mining*, ("minería de datos") es un procedimiento de análisis de datos para la extracción de determinada información en grandes bases de datos. Su nombre deriva de la similitud del proceso requerido en la minería, donde se busca un mineral determinado en medio de una gran cantidad de otros minerales (N. de la E.)

## Resultados y Discusión

Muy pocas notificaciones de EP per se encontraron durante la búsqueda, lo que sugiere que o bien la EP no es reconocida como efecto adverso de los productos que contienen estrógenos, o bien que entre ambos existe una relación débil. Sin embargo, es sabido que la infranotificación y el fracaso en el reconocimiento de reacciones adversas de largo periodo de latencia son dos flancos débiles propios a este sistema de notificación en particular.

Las notificaciones del Programa de la OMS indican un alto número de casos de corea, desproporcionados en comparación con los otros fármacos de la base de datos, a pesar de lo cual no se alcanza el nivel de significación del 95% del intervalo de confianza. El diagnóstico diferencial de corea, además de corea de Sydenham, incluye enfermedad de Wilson, encefalitis, corea de Huntington; intoxicación por fármacos; corea benigna familiar, embarazo; lupus sistémico eritematoso, policitemia vera; hipocalcemia; hipertiroidismo; intoxicación por monóxido de carbono; infarto cerebral, y tumor endocraneal (76).

La corea es una enfermedad que se manifiesta por oscilaciones motoras rítmicas caracterizadas por contracciones musculares breves e irregulares que no son repetitivas o rítmicas en esencia, sino que más bien parecen transmitirse de un músculo a otro, a menudo en coexistencia con atetosis, lo que agrega al trastorno preexistente giros y contorsiones de manos, pies, tronco, cuello y rostro. La corea puede ser inducida por fármacos, y éste es el tipo que más habitualmente se encuentra en la práctica clínica (78,79). Más del 40% de todos los pacientes con EP, dependiendo de la edad y de la dosis utilizada (80,81) desarrollan corea tras 5-10 años de uso continuo de levodopa, con un creciente número de pacientes afectados a medida que transcurre el tiempo (82). Se cree que la corea se debe a la capacidad del fármaco de estimular los receptores dopaminérgicos post-sinápticos de manera pulsátil, evocando respuestas intercambiadas entre las redes neuronales que interconectan los ganglios basales con las regiones corticales

motoras frontales (80). De esta forma esta excesiva facilitación tálamocortical produce de la sobreactivación del neurotransmisor dopamina (80).

Se han observado, sin embargo, discordancias entre el modelo propuesto y las evidencias clínicas, incluyendo la ausencia de un aumento en la conducción tálamocortical excitatoria posterior a la palidotomía, la que debería efectivamente empeorar la corea (83). La opinión actual acerca de lo que constituyen los trastornos hiperquinéticos de movimiento, como la corea, sostiene que los responsables del fenómeno clínico son alteraciones más complejas en el patrón temporal y espacial de descargas del globus pallidus (80, 83, 23, 11, 84).

Parece existir una paradoja en el efecto de los estrógenos sobre el SNC, en particular respecto a si la terapia de reemplazo hormonal puede aumentar o reducir las probabilidades de padecer EP, o alterar características específicas del síndrome de Parkinson.

Tras la primera notificación de una asociación entre corea y contraconceptivos orales en 1966 (85), varias notificaciones de casos y estudios epidemiológicos señalaron que la corea es una complicación rara de la terapia contraceptiva con productos que contienen estrógenos, tales como el uso de crema vaginal tópica a base de estrógenos conjugados (86). Un estudio que incluyó a numerosos pacientes (87) informó que el 12% de todas las pacientes que participaron en el estudio desarrollaron corea prontamente tras el inicio de un tratamiento contraceptivo que contenía estrógenos, el 6% de las pacientes desarrollaron corea gravidarum y el 2% desarrollaron la enfermedad poco después del parto.

A diferencia de otros fármacos que han demostrado ser causantes de esta anomalía y que parecen tener tendencia a actuar a un nivel coregénico más general, la contracepción oral (CO) requiere, como requisito previo, la existencia de una disfunción de los ganglios basales para poder inducir sus efectos adversos (88). Tales reacciones adversas solamente son esperables como episodios coreicos recurrentes,

tales como la corea de Sydenham, la corea debido al lupus eritematoso sistémico, la corea gravidarum (89) o cuando es inducida por levodopa (80), con una variación del tiempo de latencia entre la iniciación de la terapia y la aparición de movimientos coreiformes que osciló entre 6 días y 9 meses (76). Esta observación apoya notificaciones previas de que las mujeres presentan tremor con más frecuencia que los hombres (77), lo que indica una forma leve de degeneración estriatal y deterioro motor.

Es esencial, por lo tanto, que esta posible variación se pueda controlar en futuros estudios. La relativamente bien descrita incidencia de la corea asociada con estrógenos es por lo tanto un motivo de preocupación claro para las pacientes que utilizan levodopa, ya que la corea es uno de los más molestos efectos adversos de este fármaco. Es necesario saber si existe una potencial interacción estimulada por estrógenos.

### Resumen

En estudios en seres humanos existen varias formas de establecer comparaciones entre sexos, grupos etarios, el uso o no de THR, así como una cuidadosa comparación entre los componentes de la EP. En la literatura se advierte la falta de informes recientes sobre la correlación entre la terapia a base de estrógenos y la corea, y no se han realizado estudios con un número importante de pacientes y con el poder suficiente para examinar los efectos diferenciales de los estrógenos sobre el síndrome de la EP.

Sin embargo, la revisión actual destaca que, debido a los resultados contradictorios obtenidos hasta el momento, existe de hecho un problema a dilucidar a este respecto y que, definitivamente, y se necesitan investigaciones ulteriores que permitan extrapolar la relación entre las hormonas gonadales femeninas y el sistema dopaminérgico nigroestriatal. La ausencia de evidencia de cualquier señal de efectos adversos de los productos a base de estrógenos sobre la EP en la base de datos de la OMS puede ser interpretada como un fracaso en reconocer una señal de un efecto causante

o agravante de la EP, aún cuando la base de datos refleja la aparición de corea como un efecto colateral ya conocido de la terapia estrogénica.

No obstante, este resultado no se opone a la posibilidad de que los estrógenos puedan proteger de todos o algunos componentes del síndrome de EP (19).

El efecto regulador de los estrógenos sobre la actividad de las células sensibles a dopamina en los ganglios basales y de las fibras dopaminérgicas con origen en el mesencéfalo que terminan en los ganglios basales es complejo y el mecanismo de acción no está dilucidado, ya que las células de ninguna de estas regiones concentran estrógenos. Mientras que los estrógenos pueden actuar indirectamente a través de la vía catecol-estrógenos y prolactina, se ha demostrado que los estrógenos pueden también actuar directamente sobre el estriado (31). Estos hallazgos relacionan los efectos de los estrógenos con los trastornos extrapiramidales en humanos. Sin embargo, a pesar de su aparente efecto antidopaminérgico en humanos, los estrógenos parecen poseer sólo una utilidad limitada en el tratamiento de los trastornos disquinéticos. Es necesario intensificar esfuerzos para lograr un acuerdo preliminar con respecto a la localización, dirección o el mecanismo de la acción de la CO y la THR sobre la función de los ganglios basales.

### Referencias:

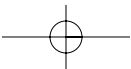
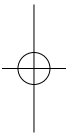
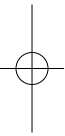
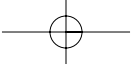
1. Arai H, Furuya T, Mizuno Y, Mocizuki H. Inflammation and infection in Parkinson's disease. *Histol Histopathol* 2006; **21**(6):673-678.
2. Ascherio A, Chen H, Swartzchild MA, Zhang SM, Colditz GA, Speizer FE. Caffeine, postmenopausal estrogen and risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2003; **60**:790-795.
3. Olanov CW, Schapira AH, Agid Y. Neuroprotection for Parkinson's disease prospects and promises. *Ann Neurol* 2003; **53**(Suppl 3):S1-S2.
4. Warner TT, Schapira AHV. Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; **53**:S16-S25.
5. Schapira AH. Etiology of Parkinson's disease. *Neurology* 2006; **66**(10, suppl.4):S10-23.

6. Marchetti B, Serra PA, Tirolo C et al. Glucocorticoid receptor-nitric oxide crosstalk and vulnerability to experimental Parkinsonism pivotal role for glia-neuron interactions. *Brain Res Rev* 2005; **48**:302-321.
7. Van den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A., Bloch DA., Nelson LM. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender and race/ethnicity. *American J Epidemiol* 2003; **157**:1015-1022.
8. De Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC et al. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam study. *Neurology* 2004, **163**:1240-1244.
9. Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE et al. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**:637-639.
10. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and parkinsonism in London. *BMJ* 2000; **321**:21-22.
11. Claveria LE, Duarte J, Sevillano MD et al. Prevalence of Parkinson's disease in Cantelejo, Spain: a door-to-door survey. *Mov Disord* 2002; **17**:242-249.
12. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Rodriguez J et al. Prevalence of PD and other types of Parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003; **18**:267-274.
13. Tanner CM, Ashton DA. Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Curr Opin Neurol* 2000; **13**:427-430.
14. Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA working group. Italian longitudinal study on Aging. *Neurology* 2000; **55**:1358-1363.
15. Mayeux R, Marder K, Cote LJ, Denaro J, Hemenequildo N, Mejia H et al. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1983. *American J Epidemiol* 1995; **142**:820-827.
16. Kimura H, Kurimura M, Wada M, Kawanami T, Kurita K, Suzuki Y et al. Female preponderance of Parkinson's disease in Japan. *NeuroEpidemiol* 2002; **21**(6):292-296.
17. Shulman LM, Bhat V. Gender disparities in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2006; **6**(3):407-416.
18. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999; **52**:1214-1220.
19. Sato K, Hatano T, Yamashiro K, Kagohashi M, Nishioka K, Izawa N et al. Prognosis of Parkinson's disease: time to stage III, IV, V, and to motor fluctuations. *Mov Disord* 2006; **21**(9):1384-1395.
20. Dluzen DE. Estrogen decreases corpus striatal neurotoxicity in response to 6-hydroxydopamine. *Brain Res* 1997; **767**:340-344.
21. Gao X, Dluzen DE. Tamoxifen abolishes estrogen's neuroprotective effect upon methamphetamine induced neurotoxicity of the nigrostriatal dopaminergic system. *Neuroscience* 2001; **103**:385-394.
22. Gajjar TM, Anderson LI, Dluzen DE. Acute effects of estrogen upon methamphetamine induced neurotoxicity of the nigrostriatal dopaminergic system. *J Neural Transm* 2003; **110**:1215-1224.
23. Morale MC, Serra PA, L'episcopo F, Tirolo C, Caniglia S, Testa N. Estrogen, Neuroinflammation and neuroprotection in Parkinson's disease: glia dictates resistance versus vulnerability to neurodegeneration. *Neuroscience* 2006; **138**(3):869-878.
24. Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog Jen et al. Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Mov Disord* 2001;**16**: 830-837.
25. Becker JB. Direct effect of 17 $\alpha$ -estradiol on striatum: sex differences in dopamine release. *Synapse* 1990; **5**(2):157-164.
26. Di Paolo T, Falardeau P, Morissette M. Striatal D-2 dopamine agonist binding sites fluctuate during the rat estrous cycle. *Life Sci* 1988; **43**(8):665-627.
27. Roy EJ, Buyer DR, Licari VA. Estradiol in the striatum: effects on behavior and dopamine receptors but no evidence for membrane steroid receptors. *Brain Res Bull* 1990; **25**(2):221-227.
28. Dluzen DE, McDermott JL, Liu B. Estrogen alters MPTP-induced neurotoxicity in female mice: effects on striatal dopamine concentrations and release. *J Neurochem* 1996; **66**:688-695.

29. Miller DB, Ali SF, O'Callaghan JP, Laws SC. The impact of gender and estrogen on striatal dopaminergic neurotoxicity. *Ann NY Acad Sci* 1998; **844**:153-165.
30. Leranath C, Roth RH, Elsworth JD, Naftolin F, Horvath TL, Redmond DE Jr. Estrogen is essential for maintaining nigrostriatal dopamine neurons in primates: implications for Parkinson's disease and memory. *J Neurosci* 2000; **20**(23):8604-8609.
31. Ohtani H, Nomoto M, Douchi T. Chronic estrogen treatment replaces striatal dopaminergic function in ovariectomized rats. *Brain Res* 2001; **900**(2):163-168.
32. Van Hartesveldt C, Joyce JN. Effects of estrogen on the basal ganglia. *Neurosci Biobehav Rev* 1986; **10**(1):1-14.
33. Kompoliti K. Estrogen and movement disorders. *Clin Neuropharmacol* 1999; **22**(6):318-326.
34. Marder K, Tang MX, Alfaro B, Mejia H, Cote L, Jacobs D et al. Postmenopausal estrogen and Parkinson's disease with and without dementia. *Neurology* 1998; **50**:1141-1143.
35. Currie LJ, Harrison MB, Trugman JM, Bennett JP, Wooten GF. Postmenopausal estrogen use affects risk for Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; **61**:886-888.
36. Henderson VW. Menopause and disorders of the central nervous system. *Minerva Ginecol* 2005; **57**(6):579-592.
37. Ernst RL, Hay JW. The US economic and social costs of Alzheimer's disease revisited. *Am J Public Health* 1994; **84**:1261-1264.
38. Vliet EL, Davis VL. New perspectives on the relationship of hormone changes to affective disorders in the perimenopause. *NAA-COGGS Clin Issu Perinat Womens Health Nurs* 1991; **2**:453-471.
39. Blanchet PJ, Fang J, Hyland K, Arnold LA, Mouradian MM, Chase TN. Short-term effects of high dose 17 [beta]-estradiol in postmenopausal PD patients: a crossover study. *Neurology* 1999; **53**:91-95.
40. Lyons KE, Hubble JP, Troster AI, Pahwa R, Koller WC. Gender differences in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998; **21**:118-121.
41. Meltzer HY. Clinical evidence for multipledopamine receptors in man. *Commun Psychopharmacol* 1979; **3**(6):457-470.
42. Wong DF, Broussolle EP, Wand G. In vivo measurement of dopamine receptors in human brain by positron emission tomography. Age and sex differences. *Ann NY Acad Sci* 1988; **515**:203-214.
43. Tierney MC Luine VN. Effects of estrogens and SERMs on the central nervous system. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 1997; **19**:46-56.
44. Sismondi P, Biglia N, Giai M et al. HRT, breast and endometrial cancers: strategies and intervention options. *Maturitas* 1999; **32**:131-139.
45. Gaspard U, van den Brule F, Pintiaux A, Foidart JM. Clinical study of the month. Benefit/risk balance of postmenopausal estrogen-progestin treatment in peril in the Women's Health Initiative study: practical attitude of the clinician. *Rev Med Liege* 2002; **57**(8):556-562.
46. Cyr M, Calon F, Morissette M, Di Paolo T. Estrogenic modulation of brain activity: implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *J Psychiatry Neurosci* 2000; **27**(1): 12-27.
47. Epperson CN, Wisner KL, Yamamoto B. Gonadal steroids in the treatment of mood disorders. *Psychosom Med* 1999; **61**:676-697.
48. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to metaanalysis. *Hum Reprod* 1997; **12**:1851-1863.
49. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**:1131.
50. Sivin I. International experience with Norplant® and Norplant®-2 contraceptives. *Stud Fam Plann* 1988; **19**:81-94.
51. Sivin I. International experience with Norplant® and Norplant®-2 contraceptives. *Stud Fam Plann* 1988; **19**:81-94.
52. Franks AL, Beral V, Cates, Jr W, Hogue CJR. Contraception and ectopic pregnancy risk. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **163**:1120-1123.
53. Sivin I. Dose- and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstet Gynecol* 1991; **78**:291-298.
54. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM et al. The risk of ectopic pregnancy after tubal sterilization. *N Engl J Med* 1997; **336**:762-767.

55. Lanes SF, Birmann B, Walker AM, Singer S. Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. *Am J Obstet Gynecol* 1992; **166**: 956-961.
56. Panser LA, Phipps WR. Type of oral contraceptive in relation to acute, initial episodes of pelvic inflammatory disease. *Contraception* 1991; **43**:91-99.
57. Schipper HM. Sex hormones in stroke, chorea, and anticonvulsant therapy. *Semin Neurol* 1988; **8**(3):181-186.
58. Xie T, Ho SL, Ramsden D. Characterization and implications of estrogen down regulation of human catechol-O-methyltransferase gene transcription. *Mol Pharmacol* 1999; **56**:31-38.
59. Saunders-Pullman R, Gordon-Elliot J, Parides M, Fahn S, Saunders HR, Bressman S. The effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease. *Neurology* 1999; **52**:1417-1421.
60. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive functions in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000; **101**(3):485-512.
61. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS et al. Conjugates equine estrogen and the incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2004; **291**:2947-2958.
62. Hruska RE, Silbergeld EK. Increased dopamine receptor sensitivity after estrogen treatment using the rat rotation model. *Science* 1980; **208**(4451):1466-1468.
63. Di Paolo T. Modulation of brain dopamine transmission by sex steroids. *Rev Neurosci* 1994; **5**:27-41.
64. Becker JB. Gender differences in dopaminergic function in striatum and nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; **64**:803-812.
65. Romer T, Schmidt T Foth D. Pre- and postoperative hormonal treatment in patients with hysteroscopic surgery. *Contrib GynecolObstet* 2000; **20**:1-12.
66. Kramer EA, Seeger H, Kramer B, Wallwiener D, Mueck AO. The effect of progesterone, testosterone and synthetic progestogens on growth factor- and estradioltreated human cancerous and benign breast cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; **129**(1):77-83.
67. Grimes DA. The safety of oral contraceptives: epidemiologic insights from the first 30 years. *Am J Obstet Gynecol* 1992; **166**:1950-1954.
68. Pettersson B, Adami HO, Bergstrom R, Johansson ED. Menstruation span - a time limited risk factor for endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; **65**:247-255.
69. Kelsey JL, LiVolsi VA, Holford TR et al. A case-control study of cancer of the endometrium. *Am J Epidemiol* 1982; **116**:333-342.
70. Tsang KL, Ho SL & Lo SK. Estrogen improves motor disability in parkinsonian postmenopausal women with motor fluctuations. *Neurology* 2000; **54**(12):2292-2298.
71. Strijks E, Kremer JA, Horstink MW. Effects of female sex steroids on Parkinson's disease in postmenopausal women. *Clin Neuropharmacol* 1999; **22**:93-97.
72. Session DR, Pearlstone MM, Jewelewicz .R, Kelly AC. *Med Hypotheses* 1994; **42**:280-282.
73. Olsson S. The role of the WHO programme on international drug monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Safety* 1998; **19** (1):1-10.
74. Smith CC, Bennett PM, Pearce HM, Harrison PI, Reynolds DJM, Aronson JK, Grahame-Smith D.G. Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the committee on Safety of Medicines. *Brit J Clin Pharmacol* 1996; **42**:423-429.
75. Bate A, Lindquist M, Edwards IR et al . A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; **54**:315-321.
76. Edwards IR. Adverse drug reactions: finding the needle in the haystack. *Brit Med J* 1997; **315**:500.
77. Dove DJ. Chorea associated with oral contraceptive therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; **137**(6):740-742.
78. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **78**(8):819-824.

79. Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on Chorea. *Lancet Neurol* 2006; **5**(7):589-602.
80. Wenning GK, Kiechl S, Seppi K, Muller J, Hogl B, Saletu M, Rungger G, Gasperi A, Willeit J, Poewe W. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50–89 years (Bruneck Study Cohort): a populationbased study. *Lancet Neurol* 2005; **4**:815-820.
81. Fahn S. The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 2000; **47**(4):S2-9.
82. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000; **123**:2297-2305.
83. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, China P, Lera G, Rodriguez M, Olanow CW. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; **55** (suppl. 4):S13-S20.
84. Liu Y, Postupna N, Falkenberg J, Anderson ME. High frequency deep brain stimulation: What are the therapeutic mechanisms? *Neurosci Biobehav* 2006 (Epub ahead of print).
85. Moro E, Lang AE, Strafella AP et al. Bilateral globus pallidus stimulation for Huntington's disease. *Ann Neurol* 2004; **56**:290-294.
86. Fernando SJ. An attack of chorea complicating oral contraceptive therapy. *Practitioner* 1966; **197**(178):210-211.
87. Caviness JN, Muentner MD. An unusual cause of recurrent chorea. *Mov Disord* 1991; **6**(4):355-357.
88. Cervera R, Asherson RA, Font J, Tikly M, Pallares L, Chamorro A et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine* 1997; **76**(3):203-212.
89. Miranda M, Cardoso F, Giovannoni G, Church A. Oral contraceptive induced chorea: another condition associated with anti-basal ganglia antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**:327-328.
90. Karageyim AY, Kars B, Dansuk R, Unal O, Turan MC. Chorea gravidarum: a case report. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; **12**:353-354.



## Temas de seguridad y eficacia

### Perflutren inyectable: reacciones cardiopulmonares graves

**Canadá** — Perflutren suspension

Inyectable (Definity®) es un contraste para ultrasonido indicado para realizar imágenes de las estructuras (cavidades ventriculares y paredes endocárdicas) y función cardíacas (motilidad regional parietal) obtenidas por ultrasonografía en pacientes adultos con ecocardiogramas subóptimos. Está indicado también para imágenes ultrasonográficas hepáticas y renales en pacientes adultos. El laboratorio productor ha distribuido información relativa a informes post-comercialización de reacciones cardiopulmonares graves, incluyendo muertes. Al 30 de septiembre de 2007 se habían notificado un total de 99 casos de reacciones cardiopulmonares graves a la compañía, ninguna de las cuales provenía de Canadá. En la utilización posterior a la comercialización, cuatro pacientes sufrieron paradas cardíacas con desenlace fatal durante o en los 30 minutos posteriores a la administración.

Tres de estos cuatro pacientes presentaban enfermedades pre-existentes, incluyendo insuficiencia cardíaca severa y uno de ellos estaba bajo asistencia ventilatoria mecánica por insuficiencia respiratoria.

Otras reacciones inusuales pero graves observadas durante la administración de Perflutren o en el periodo inmediatamente posterior incluían parada cardíaca o respiratoria, pérdida de conciencia, convulsiones, arritmias con síntomas clínicos (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, y taquicardia o fibrilación ventricular), hipotensión, distress respiratorio o isquemia cardíaca.

Los pacientes deben ser cuidadosamente estudiados en busca de la presencia de cualquier trastorno que contraindique la administración de Definity® y deben ser controlados durante y en los 30 minutos posteriores a la misma, con control de sig-

nos vitales y electrocardiografía en todos los pacientes y medición de la saturación de oxígeno cutánea en los pacientes con riesgo de hipoxemia. Se debe disponer de un equipo de resucitación y de personal entrenado en el uso del mismo.

Los siguientes trastornos contraindican la administración de Definity®:

- Empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva clínicamente inestable
- Infarto agudo de miocardio o síndromes coronarios agudos
- Arritmias ventriculares graves o alto riesgo de arritmias
- Insuficiencia respiratoria
- Enfisema severo, embolia pulmonar u otras condiciones que puedan causar hipertensión pulmonar.

**Referencia:** Health Canada, Medeffect, 18 de octubre de 2007 en <http://www.hc-sc.gc.ca>

### Gefitinib: inferior a docetaxel en supervivencia global

**Canadá** — El laboratorio productor de gefitinib (Iressa®) tabletas de 250 mg ha informado a los profesionales de la salud que participaron en el estudio Iressa® Patient Registry (IPR) que este producto no logró demostrar no-inferioridad en supervivencia global versus docetaxel. Los resultados provienen de un estudio de Fase III en pacientes con cáncer pulmonar no células pequeñas avanzado, metastático o recurrente, que fracasaron en la respuesta a uno o dos regímenes de quimioterapia. El estudio no logró el objetivo primario de demostrar la no-inferioridad de Iressa® frente a docetaxel en supervivencia global. Cuando se lo comparó a docetaxel, algunos criterios secundarios de valoración mostraron resultados beneficiosos con el uso de Iressa®, pero otros no demostraron beneficios.

No se encontraron nuevos hallazgos relativos a seguridad. Se produjeron 3 muertes relacionadas con el tratamiento debidas a enfermedad intersticial pulmonar en la rama de pacientes tratados con Iressa® y ninguna muerte en la rama de pacientes tratados con docetaxel. Ningún paciente de Canadá debe recibir Iressa®, a menos que esté enrolado en el estudio IPR.

**Referencia:** Comunicación de Astra Zeneca a través de Health Canada, Medeffect, en <http://www.hc-sc.gc.ca>

## Rituximab y leucoencefalopatía multifocal progresiva

**Australia** — El Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) – Comité Asesor de Reacciones Adversas a Medicamentos – recibió una notificación de una rara enfermedad neurológica, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, asociada con el uso de rituximab (Mabthera®) (1).

Rituximab es un inmunosupresor comercializado en Australia desde 1998 para el tratamiento de ciertos tipos de linfoma no-Hodgkin. Las indicaciones de rituximab se ampliaron en diciembre de 2006 para extender su uso, en combinación con methotrexate, para el tratamiento de artritis reumatoidea severa activa en pacientes que no responden o que son intolerantes a los agentes antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral.

En diciembre de 2006, la US Food and Drug Administration (FDA) – Agencia de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. – advirtió de la muerte de dos pacientes tras el tratamiento con rituximab para lupus eritematoso sistémico(2). La causa de la muerte fue la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, en sus siglas en inglés), una infección viral del cerebro causada por la reactivación del virus de JC. El virus JC es un poliovirus que causa una infección diseminada en la infancia que permanece latente en el 80% de los adultos (2).

La PML es una enfermedad rara, pero consecuencias devastadoras, que se presenta en menos de 1 en 1500 pacientes con linfoma tratados con rituximab en ensayos clínicos, no se ha notificado ningún caso en aproximadamente 3000 pacientes con artritis reumatoidea (3). Los síntomas de la PML incluyen deterioro mental, confusión, pérdida de la visión, dificultad en el habla y pérdida del equilibrio. El desenlace de la PML es habitualmente la muerte o la invalidez severa. No existe tratamiento conocido efectivo además que el de la interrupción de la medicación que interfiere con el sistema inmune.

En el caso notificado al ADRAC, un paciente con macroglobulinemia de Waldenström presentó alteraciones de la visión y una nueva hemianopia homónima izquierda un mes tras el comienzo del tratamiento con rituximab. El paciente tenía una historia clínica complicada y había recibido otros tratamientos inmunosupresores, incluyendo fludarabina, corticosteroides e irradiación. El paciente falleció 5 meses después, y en la autopsia se encontraron lesiones diseminadas de PML (1).

La utilización de rituximab está aumentando y es posible que los pacientes consulten a su médico una vez que los síntomas se hayan instalado. Los pacientes tratados con rituximab que presentan nuevos signos o síntomas neurológicos deben ser derivados para su evaluación. La sección de la información del producto de rituximab relativa a Precauciones /notificación espontánea ha sido recientemente actualizada para incluir la información relacionada a PML.

*Extraído del Australian Adverse Drug Reactions Bulletin (Boletín Australiano de reacciones Adversas), Volumen 26, Número 4, agosto de 2007.*

### Referencia:

Ng C, Slavin MA, Seymour JF. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Complicating Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Leukemia and Lymphoma* 2003; **44**: 1819-1821.  
<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/rituximab/default.htm>  
<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/rituximab/rituximabQA.htm>

## Implanon®: interacciones y fracaso en contracepción

**Australia** — Los medicamentos inductores de enzimas hepáticas pueden disminuir la eficacia de los contraceptivos, incluyendo los contraceptivos implantables, llevando a un embarazo no deseado.

Los datos de Medicare Australia indican que desde 2001 se han dispensado 370.173 implantes de etonogestrel (Implanon®). La base de datos del Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) recoge 594 notificaciones sobre Implanon®, 32 de las cuales describen la sospecha de una interacción entre Implanon® y otro medicamento, lo que resultó en embarazo no deseado.

Los medicamentos implicados en una posible interacción con Implanon® y que resultaron en embarazo no deseado incluyen carbamacepina (26), fenitoína (4) metilfenobarbital (1) y rifampicina (1). Todas menos 1 de estas interacciones se produjeron con medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia. Los 4 medicamentos interactuantes son potentes inductores del CYP3A4 y de otros sistemas de enzimas hepáticas de fase I y fase II. Es probable que esta inducción enzimática sea responsable de la disminución de las concentraciones plasmáticas de etonogestrel el cual, al igual que otros contraceptivos esteroides es catalizado por el CYP3A4.

Otros medicamentos que probablemente interactúan con el etonogestrel y por lo tanto disminuyen su efecto contraceptivo o producen sangrados profusos incluyen primidona, oxcarbazepina, rifabutina, griseofulvina y productos que contienen hipericum perforatum. La inducción enzimática máxima no se produce generalmente antes de dos o tres semanas pero entonces puede mantenerse por al menos cuatro semanas tras el cese de la terapia con estos medicamentos.

La Información de Producto recomienda que las mujeres que reciban tratamientos de corta duración con cualquiera de los

medicamentos mencionados anteriormente o con otro medicamento inductor enzimático deben utilizar temporalmente un método de barrera además de Implanon®, por ej. durante el tiempo de la administración del medicamento concomitante y por al menos siete días después de la discontinuación de éste. Las mujeres que toman rifampicina, deben utilizar un método adicional durante el tiempo de administración de rifampicina y por 28 días tras la discontinuación del tratamiento.

Se recuerda a los prescriptores que la información aprobada para la prescripción recomienda que se les retire Implanon® a las mujeres que reciben tratamientos de larga duración con medicamentos inductores enzimáticos. Estas pacientes deben utilizar otros métodos contraceptivos no hormonales.

*Extraído del Australian Adverse Drug Reactions Bulletin (Boletín Australiano de Reacciones Adversas), Volumen 26, Número 4, agosto de 2007.*

## Agentes antipsicóticos atípicos y efectos extrapiramidales

**Australia** — Se ha postulado que los agentes antipsicóticos atípicos clozapina, risperidona, olanzapina, aripipazol y quetiapina pueden tener una baja propensión a causar efectos colaterales extrapiramidales (EPS, extrapyramidal side effects, en sus siglas en inglés) en comparación con los agentes antipsicóticos antiguos tales como haloperidol, clorpromazina y tioridazina (1,2). Sin embargo, los estudios que comparan la incidencia de EPS entre los nuevos y antiguos agentes presentan a menudo factores de confusión, especialmente por exposición previa a los antiguos agentes (2).

Se realizó una investigación en la base de datos del Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) buscando notificaciones que asocien EPS con los nuevos agentes antipsicóticos, para lo cual se utilizaron términos relacionados con trastornos del sistema nervioso y trastornos del movimiento. El número de estas notificaciones,

así como el número total de notificaciones asociadas con el medicamento se presenta a continuación en la Tabla. Se incluyen las notificaciones de haloperidol para permitir la comparación.

Estos datos deben ser interpretados con precaución. Como muchos datos provenientes de notificación espontánea, los datos no toman en cuenta factores que influyen la tasa de notificación, tales como el grado de utilización del medicamento y los programas de farmacovigilancia intensiva. Las notificaciones referidas a los nuevos agentes presentan probablemente factores de confusión como los mencionados más arriba, y los datos del ADRAC para el haloperidol son probablemente más incompletos y limitados que los datos de los nuevos agentes. Por lo tanto, el número relativo de notificaciones de EPS que se presenta en la Tabla no necesariamente reflejan el riesgo relativo entre estos agentes.

Las reacciones más comunes descritas en las notificaciones de nuevos antipsicóticos

incluyen distonías, disquinesias, acatisia y otros trastornos extrapiramidales no especificados. Al momento de realizar la notificación, aproximadamente un tercio de los pacientes que experimentaron EPS no se habían recuperado, y en referencia a este aspecto no se encontraron diferencias entre los distintos medicamentos.

*Extraído del Australian Adverse Drug Reactions Bulletin (Boletín Australiano de Reacciones Adversas) Volumen 26, Número 4, agosto de 2007.*

#### Referencias:

1. Kane JM. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. *J Clin Psychiatry* 2004; **65** (Suppl. 9): 16 -20.
2. Tarsy D and Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia: Is risk declining with modern antipsychotics? *Movement Disorders* 2006; **21**: 589-598.

Medicamento	Total de notificaciones	Notificaciones de EPS	(%del total)
Aripiprazol	147	33	(22.4)
Risperidona	812	159	(19.6)
Quetiapina	315	42	(13.3)
Olanzapina	1203	126	(10.5)
Clozapina	3775	70	(1.9)
Haloperidol	753	321	(42.6)

## Tiazolidinedionas y disminución de la densidad ósea

**Australia** — Las tiazolidinedionas comprenden la rosiglitazona (Avandia® y Avandamet®) y la pioglitazona (Actos®). Estos medicamentos actúan aumentando la sensibilidad a la insulina y son ampliamente prescritos para tratar la diabetes mellitus tipo II. Pruebas recientes sugieren que las tiazolidinedionas están asociadas con un riesgo aumentado de fracturas periféricas en mujeres post-menopáusicas.

El estudio ADOPT (1) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, paralelo, que siguió por un promedio de 4.0 años la progresión de 4360 pacientes recientemente diagnosticados de diabetes mellitus. La incidencia de fracturas en mujeres que tomaban rosiglitazona fue del 9.3% comparada con el 5.1% de las que tomaban metformina y con el 3.5% de las que tomaban glibenclamida. La mayoría de las fracturas de estas pacientes fueron en el húmero, mano o pie. La incidencia de fracturas vertebrales o fracturas de caderas en mujeres y la incidencia de fracturas en hombres fue similar en los tres grupos.

Una revisión del riesgo de fractura en mujeres tratadas con pioglitazona por más de 3.5 años realizada por iniciativa del productor encontró también mayor número de fracturas en pacientes mujeres que tomaban pioglitazona que en el grupo que tomaba el comparador. No se encontró riesgo de fractura aumentado en hombres. Los productores de rosiglitazona y pioglitazona han actualizado los documentos de información de producto para describir los hallazgos mencionados más arriba.

El mecanismo que produciría el riesgo aumentado de fractura fue investigado en un estudio de 14 semanas en 50 mujeres postmenopáusicas sanas en Nueva Zelanda (2). Este estudio mostró reducciones en los marcadores de formación ósea en mujeres bajo tratamiento con rosiglitazona 8mg/día en comparación con placebo. Estos cambios se hicieron evidentes a las 4

semanas de comenzado el tratamiento y persistieron durante todo el estudio. También hubo pequeñas disminuciones en la densidad mineral ósea en cadera y columna lumbar en las mujeres que tomaban rosiglitazona.

Queda todavía por determinar la importancia clínica de estos hallazgos recientes. Sin embargo, se debe considerar posible el riesgo de fractura para todos los pacientes que están en tratamiento con tiazolidinedionas o que son candidatos a serlo, especialmente si son mujeres. Para estos pacientes, como para todos aquéllos con diabetes mellitus tipo II, se debe prestar atención al mantenimiento de la salud ósea de acuerdo a los estándares actuales de la medicina.

*Extraído del Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, (Boletín Australiano de Reacciones Adversas) Volumen 26, Número 5, octubre de 2007.*

### Referencias:

1. Kahn S et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *NEJM* 2006; **355**: 2427-43.
2. Grey A et al. The peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**:1305-1310.

## Trastornos Renales con ácido zoledrónico

**Australia** — Es bien conocido el riesgo de deterioro de la función renal con la administración intravenosa en infusión rápida de bifosfonatos. El Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC, Comité Asesor de Reacciones Adversas), ha recibido unas pocas notificaciones de trastornos o insuficiencia renal con pamidronato y los bifosfonatos orales risedronato y alendronato, pero hay un número significativo de notificaciones con ácido zoledrónico (31 de un total de 268 notificaciones

para este fármaco) Mientras que el deterioro de la función renal con ácido zoledrónico (Zometa®) fue habitualmente de instalación aguda, en muchos casos pareció no existir relación con la velocidad de la infusión.

Las 31 notificaciones asociadas con ácido zoledrónico describen tanto insuficiencia renal (16) como otros trastornos renales (15). Fue el único fármaco sospechado en 20 de 31 notificaciones. En 3 de estas notificaciones se describió nefritis intersticial. El ácido zoledrónico fue utilizado para una variedad de indicaciones, de las que el mieloma múltiple (13 casos) fue el más común, pero también fue administrado para cáncer de mama (5), cáncer de próstata (4), plasmocitoma maligno, osteoporosis, metástasis óseas y osteomielitis (1 caso cada una). Solamente 4 notificaciones no especificaron el motivo de uso.

ADRAC recuerda a los médicos que prescriben bifosfonatos que se debe prestar mucha atención a los factores de riesgo para enfermedad renal y que se deben respetarse estrictamente las instrucciones de uso.

*Extraído del Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, (Boletín Australiano de Reacciones Adversas) Volumen 26, Número 5, octubre de 2007.*

## Epoetinas: exceso de mortalidad inexplicado

**Unión Europea**— La European Medicines Agency (EMA, Agencia Europea del Medicamento) ha revisado recientemente la seguridad de las epoetinas. Estos medicamentos son utilizados para el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica y para el tratamiento de los pacientes con procesos malignos no mieloides que reciben quimioterapia (1).

La revisión de seguridad se inició debido a datos provenientes de ensayos clínicos recientes que mostraron un consistente exceso de mortalidad, no explicado, en pacientes con anemia asociada con cáncer que habían sido tratados con epoetinas.

Además, los resultados de dos estudios y un meta-análisis que han sido publicados recientemente sugieren que el tratamiento de la anemia con epoetinas en pacientes con enfermedad renal crónica con el objetivo de lograr concentraciones de hemoglobina relativamente elevadas puede estar asociado con un aumento en el riesgo de la mortalidad y de la morbilidad por causas cardiovasculares.

La evaluación del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) y su Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP, Pharmacovigilance Working Party) tuvo como conclusión que los beneficios de estos productos siguen superando sus riesgos en las indicaciones aprobadas, pero recomendó cambios en la información de producto:

- Cambios en la sección de “Indicaciones” (Sección 4.1), diciendo que las epoetinas deben ser utilizadas en el tratamiento de la anemia solamente si ésta es sintomática.
- Cambios en la sección de “Posología” (Sección 4.2), estipulando un objetivo de la concentración de hemoglobina en un rango de 10g/dL a 12 g/dL, con la advertencia de no exceder la concentración de 12 g/dL.
- Cambios para la sección de Advertencias especiales y Precauciones de Uso” (Sección 4.4), agregando una explicación de que los ensayos han mostrado un pequeño exceso de mortalidad no explicado, asociado con el objetivo de alcanzar altos niveles en la concentración de hemoglobina y que no se han demostrado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas con el objetivo de aumentar la concentración de hemoglobina más allá del nivel necesario para controlar los síntomas de la anemia y para evitar la transfusión sanguínea.
- Cambios en la sección “Propiedades farmacodinámicas” (Sección 5.1), para incluir nueva información sobre los resultados de los ensayos clínicos que han mostrado un exceso de mortalidad significativo asociado con varios

cánceres comunes que recibían epoetinas en comparación con los que no recibían epoetinas. Los cambios serán implementados en la Unión Europea. La EMEA ha solicitado a todos los poseedores de autorizaciones de comercialización de epoetinas autorizadas a nivel central que presenten una solicitud para una variación de tipo II de autorización de comercialización. Para productos medicinales que han sido autorizados a nivel de los Estados Miembros, las autoridades nacionales competentes adoptarán las acciones que consideren apropiadas.

El CHMP también señaló la necesidad de profundizar el conocimiento científico sobre el efecto de las epoetinas. Se ha solicitado a los laboratorios poseedores de una Autorización de comercialización que analicen en conjunto todos los datos disponibles de los pacientes a distintos niveles para realizar la evaluación de la actividad funcional de los receptores de epoetina en distintos tipos tumorales, y en diferentes estadios en el ciclo de vida de la evolución del tumor.

#### Referencias:

1. Public Statement, Doc. Ref. EMEA/496188/2007. London, 23 October 2007. <http://www.emea.europa.eu>
2. Ajay K Singh et al. for the CHOIR Investigators. Correction of Anaemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2006; **355**:2058-98.
3. Tilman B Drüeke et al. for the CREATE Investigators. Normalization of Haemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anaemia. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2071- 84.
4. Phrommintikul A et al.: Mortality and Target Haemoglobin Concentrations in Anaemic Patients with Chronic Kidney Disease Treated with erythropoietin: a Meta-Analysis. *Lancet* 2007; **369**: 381-88.

## Uso contraindicado de sibutramina y reacciones cardiovasculares

**Canadá** — Sibutramina (Meridia®), un inhibidor de la recaptación de serotonina y noerpinefrina, es un fármaco para tratar la

obesidad comercializado en Canadá desde febrero de 2001.

Sibutramina está indicado como terapia coadyudante en el programa de manejo clínico de pacientes obesos (1). La monografía de producto de sibutramina en Canadá incluye varias contraindicaciones. No respetar estas contraindicaciones puede tener como resultado la aparición de reacciones adversas (RAs) graves.

Health Canada sigue recibiendo notificaciones de RAs en pacientes que presentan contraindicaciones para sibutramina y que están en tratamiento con este fármaco. Entre 2001 y 2007, se recibieron 65 notificaciones de RAs cardiovasculares sospechadas de estar asociadas con sibutramina. Trece de estas notificaciones se referían a pacientes que tenían al menos una contraindicación para el uso de sibutramina.

En 2002 y 2003 se adoptaron decisiones reguladoras a nivel internacional, las que incluían advertencias de seguridad respecto a RAs cardiovasculares asociadas con sibutramina (2,3,4). Health Canada y otras agencias reguladoras de diversos países reconsideraron la seguridad de la sibutramina y concluyeron que el perfil beneficio-riesgo de la sibutramina sigue siendo favorable (4).

*Extraído de Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 17(4), 2007.*

#### Referencias:

1. Meridia® (sibutramine hydrochloride monohydrate) [monografía de producto]. Saint-Laurent (QC): Abbott Laboratories Ltd; 2005.
2. Nisoli E, Carruba MO. A benefit-risk assessment of sibutramine in the management of obesity. *Drug Saf* 2003; **26**(14):1027- 48. [PubMed]
3. Health Canada investigates safety of Meridia® (sibutramine). Ottawa: Health Canada; 2002 Mar 27. Consultas: [www.hcsc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2002/2002\\_21\\_e.html](http://www.hcsc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2002/2002_21_e.html) (consultado el 10 de julio de 2007).
4. Health Canada reports back to public on safety profile of Meridia® (sibutramine). Ottawa: Health Canada; 2003 Feb 28. Consultas: [www.hcsc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2003/2003\\_07\\_e.html](http://www.hcsc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2003/2003_07_e.html) (consultado el 10 de julio de 2007).

## Agentes de contraste que contienen Gadolinio: fibrosis nefrogénica sistémica

**Canadá** — Los medios con Gadolinio - (Gd) se utilizan para mejorar el contraste de las imágenes de resonancia magnética. Los productos autorizados en Canadá incluyen Magnevist®, Omniscan®, OptiMARK®, Gadovist®, ProHance®, MultiHance® y Vasovist.

La Fibrosis Nefrogénica sistémica (FNS), también llamada dermatopatía nefrogénica fibrosante (DNF) es un trastorno sistémico cuyos efectos más visibles e importantes se manifiestan en la piel (1). Está asociada con morbilidad significativa (2,3). La fibrosis puede extenderse más allá de la dermis y afectar los tejidos subcutáneos, músculos y órganos internos (2,3) La enfermedad fue descrita por primera vez en la literatura médica en 2000 (4), pero el primer caso fue informado en 1997 (2,4). A la fecha, la FNS se ha observado solamente en pacientes con enfermedad renal (1)

A nivel internacional se han observado casos de FNS con 5 diferentes agentes de contraste con gadolinio (5) y recientemente se ha sugerido una relación causal (6). En marzo de 2007, Health Canada comunicó al público y a los profesionales de la salud su preocupación sobre la seguridad de estos productos (2,3). Hasta el 27 de junio de 2007 (ver Información OMS de Medicamentos, 21(1) 15, 2007), se habían notificado en Canadá 5 casos de FNS sospechados de estar relacionados con agentes de contraste con Gadolinio. Esta enfermedad recientemente descubierta no está actualmente descrita en las monografías de producto de estos agentes en Canadá.

Es necesario que se estudie en profundidad la asociación entre FNS y el uso de medios de contraste con Gadolinio, en particular, en cuanto a la posible existencia de otras poblaciones en riesgo para la FNS (por ej., neonatos) ¿Existe una variación del riesgo según la naturaleza del trastorno renal subyacente? ¿Cuál es el papel de la diálisis en la prevención y tratamiento de FNS?

Es posible obtener información valiosa a partir de las notificaciones de Reacciones Adversas (RA). La notificación espontánea puede ser útil para identificar el espectro clínico de la dupla RA-fármaco, los subtipos de pacientes y las diversas circunstancias médicas asociadas con una RA sospechada (7). También puede proporcionar claves para el mecanismo de acción por el cual el producto puede ocasionar una RA (7). Los datos adicionales de información clínica en las notificaciones, como la duración de la enfermedad renal y su causa, los valores de laboratorio (por ej. la tasa de filtración glomerular), el tipo y la dosis de los agentes de contraste y las enfermedades y medicación concomitantes, son de gran importancia para ayudar a identificar los factores de riesgo para la FNS.

*Extraído de Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volumen 17(4), 2007.*

### Referencias:

1. Anuncio de Conferencia: First annual scientific symposium on NSF and MRI contrast. New Haven (CT): International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research; 2007 March 27. Consultas: [www.icnfd.org](http://www.icnfd.org) (consultado el 11 de julio de 2007).
2. Association of nephrogenic systemic fibrosis/nephrogenic fibrosing dermatopathy (NSF/NFD) with the use of gadolinium-containing contrast agents. Ottawa: Health Canada; 2007 March 9 & 13. Available: [www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/advisoriesavis/prof/2007/gadolinium\\_nth-aah\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/advisoriesavis/prof/2007/gadolinium_nth-aah_e.html)
3. Actualización de información de seguridad sobre Omniscan® and y fibrosis nefrogénica sistémica/dermatopatía nefrogénica fibrosante (NSF/NFD). Ottawa: Health Canada; 2007 March 7 & 12. Available: [www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/advisories-avis/prof/2007/omniscan\\_hpccps2\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/advisories-avis/prof/2007/omniscan_hpccps2_e.html).
4. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356:1000-1.
5. Agentes de contraste a base de Gadolinio para imágenes de resonancia magnética (comercializado como Magnevist, MultiHance, Omniscan, OptiMARK, ProHance). Rockville (MD): US Food and Drug Administration; 2007 May 23. Consultas: [www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gcca\\_200705HCP.pdf](http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gcca_200705HCP.pdf)

6. Grobner T. Gadolinium — A specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(4): 1104-8.

7. Clark JA, Klincewicz SL, Stang PE. Spontaneous adverse event signaling methods: classification and use with health care treatment products. *Epidemiol Rev.* 2001; 23(2): 191-210.

## Swedish Adjustable Gastric Band: incidentes que motivaron su explantación

**Canadá** — La Swedish Adjustable Gastric Band (SAGB, Banda Gástrica Ajustable Sueca) es una banda gástrica implantable indicada para el uso en el tratamiento de la obesidad mórbida en adultos (1). Consiste en una banda gástrica de silicona reforzada que se coloca alrededor del estómago y en un puerto de inyección colocado debajo de la piel y conectado a la banda por una tubería. La SAGB está diseñada para reducir la ingesta alimenticia y puede ser inflada o desinflada según sea necesario tras su implantación para lograr la pérdida de peso deseada sin necesidad de cirugías ulteriores. La SAGB fue originalmente autorizada para la venta en Canadá en noviembre de 2002. En agosto de 2004 (2) se agregó a la enmienda de autorización una versión modificada del dispositivo, la SAGB Quick Close (SAGB-QC).

Aunque la erosión causada por la banda se menciona entre los posibles eventos adversos (2), el prospecto del dispositivo dice que el porcentaje global de reoperaciones es bajo y que el amplio uso de la SAGB ha mostrado que las fallas del método son poco comunes (3). Por definición, la erosión por banda es “una situación en la que una parte de la banda ha causado la erosión de la pared gástrica en todo su espesor y ha producido su migración hacia el lumen (4). Esta situación representa el fracaso total del procedimiento de la banda gástrica (5).

Health Canada ha recibido 19 notificaciones de incidentes sospechados de estar relacionados con la SAGB y 17 con la SAGBQC. Trece de las 36 comunicaciones informaron de la necesidad de remoción de

la banda. Otras notificaciones describían incidentes tales como el deslizamiento de la banda, el escape de la banda, abscesos, disfagia y regurgitación. En 35 de las 36 notificaciones, el resultado fue la explantación de la banda gástrica.

Como la erosión por la banda es a menudo asintomática o inicialmente es sólo levemente sintomática y la manera de diagnosticar mejor este trastorno es mediante gastroscopia, la cual puede no estar incluida en el seguimiento de los pacientes asintomáticos, el porcentaje real de erosión por banda puede estar subestimado en la literatura, y su diagnóstico puede posponerse de forma notable (4,5).

Además, la erosión de la banda está asociada con la cicatrización densa y distorsión de los tejidos, la que puede complicar los procedimientos de revisión (5).

Las tasas de complicaciones y resultados asociados con SAGB y notificados en la literatura son variables. Aunque las conclusiones de los autores de algunos estudios son que el uso de la SAGB demuestra unos niveles aceptables de seguridad y efectividad (6,7), otros han notificado altos porcentajes de complicaciones y pobres resultados a largo plazo (4,5). La literatura médica sugiere que se deben considerar opciones alternativas de tratamiento y que la banda gástrica debe ser colocada solamente en pacientes cuidadosamente seleccionados a los que se les debe proporcionar una información completa (5).

Extraído de: *Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volumen 17(4), 2007.*

### Referencias:

1. Swedish Adjustable Gastric Band [Canadian instructions for use]. Baar (SWI): Obtech Medical AG; 2000.
2. Swedish Adjustable Gastric Band Quick Close. Zug (SWI): Ethicon Endo-Surgery in cooperation with Obtech Medical AG; 2003.
3. Swedish Adjustable Gastric Band Quick Close. Zug (SWI): Ethicon Endo-Surgery in cooperation with Obtech Medical AG; 2003.

4. Gustavsson S, Westling A. Laparoscopic adjustable gastric banding: complications and side effects responsible for the poor long-term outcome. *Semin Laparosc Surg* 002; **9**(2):115- 24
5. Suter M, Calmes JM, Paroz A, et al. A 10- year experience with laparoscopic gastric banding for morbid obesity: high long-term complication and failure rates. *Obes Surg* 2006;**16**(7):829-35.
6. Steffen R, Biertho L, Ricklin T, et al. Laparoscopic Swedish adjustable gastric banding: a five-year prospective study. *Obes Surg* 2003; **13**(3):404-11.
7. Zehetner J, Holzinger F, Tiraca H, et al. A 6-year experience with the Swedish adjustable gastric band. Prospective long-term audit of laparoscopic gastric banding. *Surg Endosc* 2005; **19**(1):21-8.

---

*Los sistemas de notificación espontánea son útiles para detectar señales de reacciones adversas a medicamentos relativamente raras, graves e inesperadas. Una señal se define como "información sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, siendo esta relación desconocida o previamente documentada de forma incompleta. Habitualmente se requiere más de un único informe para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información". Todas las señales deben ser validadas antes de tomar decisiones reguladoras.*

---

# Acciones Regulatoras y Novedades

## Vacunas antigripales: hemisferio sur, invierno de 2008.

**Organización Mundial de la Salud** — Se recomienda que las vacunas que se utilizarán en la época de gripe (el invierno 2008 del hemisferio sur) contengan:

- un virus similar a A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1) (A/Solomon Islands/3/2006 es el virus de la vacuna actual);
- un virus similar a A/Brisbane/10/2007 (H3N2);
- un virus similar a B/Florida/4/2006.

Como en los años anteriores, las autoridades nacionales de control deben aprobar los virus específicos para las vacunas utilizadas en cada país. Las autoridades nacionales de salud pública son las responsables de realizar todas las recomendaciones relativas al uso de la vacuna.

**Referencia:** *World Health Organization. Weekly Epidemiological Record, 2007;82: 351*

## ¿Retirada de medicamentos para la tos que contienen clobutinol?

**Unión Europea** — Tras una revisión de la seguridad de los productos para la tos que contienen clobutinol (Silomat®), la conclusión de la Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency, EMEA) fue que el riesgo de estos medicamentos supera sus beneficios y ha recomendado que se retiren las autorizaciones de comercialización.

Silomat® es un medicamento de venta libre en muchos Estados Miembros de la UE para el tratamiento a corto plazo de la tos no productiva e irritativa.

Habiendo evaluado toda la evidencia disponible, la conclusión fue que el uso del clobutinol está asociado con un riesgo de la prolongación del intervalo QT, conocido por estar relacionado con síncope e interrupción del ritmo cardíaco, especialmente cuando se toma en dosis más altas. La opinión será enviada ahora a la Comisión Europea para la adopción de una decisión aplicable en todos los Estados Miembros de la UE.

### Referencia:

Comunicado de Prensa, Ref. EMEA/480863/2007. Londres, 18 de octubre de 2007. <http://www.emea.europa.eu>

## Alerta de Rimonabant: alteraciones psiquiátricas

**Unión Europea** — La Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMEA) ha recomendado contraindicar rimonabant (Acomplia®) en pacientes que padecen una depresión mayor o que están siendo tratados con antidepresivos, debido al riesgo de efectos colaterales psiquiátricos.

Los médicos de la UE habían sido advertidos ya acerca de estos efectos en junio de 2006 pero el Comité de Medicamentos para Uso Humano de la Agencia (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) ha recomendado ahora aumentar el grado de esta alerta.

Acomplia® había sido autorizado en la UE en junio de 2006 como adyudante de la dieta y el ejercicio para el tratamiento de la obesidad o el sobrepeso en pacientes adultos. Los efectos colaterales psiquiátricos, en particular la depresión, se identificaron como el aspecto más importante de la seguridad del producto en la fecha de su autorización. Estos efectos adversos están consignados en la información de producto del medicamento como advertencia de que

los médicos no deben prescribir Acomplia® en pacientes con trastornos psiquiátricos graves no controlados tales como depresión mayor.

En la reunión del 16 al 19 de Julio de 2007, la conclusión del CHMP fue que los beneficios de Acomplia® seguían superando a sus riesgos, excepto en pacientes que padecen una depresión mayor y que están tomando antidepresivos.

**Referencia:** Comunicado de prensa, Doc. Ref. EMEA/ 329826/2007, London, 19 de Julio de 2007. Puede consultarse en: [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)

**Estados Unidos de Norteamérica** — Rimonabant es el primero en la clase de antagonistas/agonistas inversos de los receptores de cannabinoides para el control del peso. El comité Asesor de Medicamentos Endocrinológicos y Metabólicos de la FDA (Food and Drug Administration) se reunió el 13 de junio de 2007 para discutir una revisión de datos en curso. El Comité decidió que era necesario disponer de información de seguridad a largo plazo más detallada con respecto a los efectos colaterales neurológicos y psiquiátricos asociados con el fármaco, los que incluyen convulsiones, depresión, ansiedad, insomnio, agresividad y pensamientos suicidas.

**Referencia:** <http://www.fda.gov>

## Cancelación del registro de Lumiracoxib

**Australia** — La Administración de Productos Terapéuticos (Therapeutic Goods Administration, TGA) ha cancelado el registro del medicamento para la artritis lumiracoxib (Prexige®) debido a efectos colaterales hepáticos graves asociados con el uso de este fármaco.

Lumiracoxib es un inhibidor de la Cox-2 indicado para el alivio sintomático en el tratamiento de la osteoartritis, alivio del dolor agudo, incluyendo dolor postoperatorio, dolor relacionado con procedimientos den-

tales y alivio del dolor debido a dismenorrea primaria. Fue aprobado primero en Australia en julio de 2004 y agregado al listado de Esquema de Beneficios Terapéuticos (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) en 2006. Hasta el 10 de agosto de 2007, la TGA había recibido 8 notificaciones de reacciones al medicamento hepáticas graves, incluyendo dos muertes y dos trasplantes de hígado.

El Comité Asesor de Reacciones Adversas (Adverse Drug Reactions Advisory Committee, ADRAC) ha recomendado la cancelación del registro debido a la severidad de los efectos colaterales notificados.

**Referencia:** Comunicado de prensa, 11 de agosto de 2007. Puede consultarse en: <http://www.tga.gov.au>

## Lumiracoxib: retirada de las dosis más altas

**Nueva Zelanda** — La Autoridad de Seguridad de Medicamentos y dispositivos Médicos (Medicines and Medical Devices Safety Authority, Medsafe), ha retirado las presentaciones de tabletas de 200 mg y de 400 mg del medicamento antiinflamatorio Cox-2 lumiracoxib (Prexige®).

La decisión se adoptó después de que Medsafe revisara datos de seguridad locales e internacionales relacionados con informes de daño hepático severo en pacientes que utilizan esta medicación a dosis de 200 mg y dosis mayores. Para tomar la decisión, Medsafe discutió el riesgo global y los beneficios del uso de Prexige® con reguladores de medicamentos de Australia, Singapur y el Reino Unido.

Medsafe también revisó la seguridad de Prexige® 100 mg indicado para uso en osteoartritis. Los datos disponibles provenientes de ensayos clínicos y de los efectos colaterales notificados en el Reino Unido, Europa, Canadá o Sudamérica indican que el daño hepático severo con Prexige® 100 mg/día es raro. La frecuencia con la que se

notifica daño hepático con Prexige® 100 mg no parece ser significativamente diferente que la observada con otros medicamentos antiinflamatorios.

Medsafe ha aceptado la recomendación provisoria del Comité de Reacciones Adversas a Medicamentos (Medicines Adverse Reactions Comité, MARC) de que Prexige® 100 mg debe permanecer en el mercado y que su seguridad debe ser cuidadosamente controlada.

**Referencia:** Comunicación de Medsafe, 21 de agosto de 2007. Puede consultarse en <http://www.medsafe.govt.nz/hot/alerts.asp>

## Ixabepilona aprobado para el cáncer de mama avanzado

**Estados Unidos de Norteamérica** — La agencia reguladora de EE.UU., Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado ixabepilona (Ixempra®), un nuevo tratamiento anticanceroso, para su uso en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático que no han respondido a determinados medicamentos anticancerosos. Ixabepilona se administra mediante infusión endovenosa.

Ixabepilona fue aprobado para su uso en combinación con otra droga anticancerosa, capecitabina, en pacientes que ya no obtienen beneficio de otros tratamientos quimioterápicos. Estos tratamientos previos incluyeron una antraciclina (como la doxorubicina o la epirubicina) y un taxano (como el paclitaxel o el docetaxel). Ixabepilona también fue aprobada para su uso como monoterapia en pacientes que ya no se benefician con el tratamiento de una antraciclina, un taxano y capecitabina.

Ixempra ha demostrado que se une a los microtúbulos de las células cancerosas, que son microestructuras intracelulares que contribuyen a su sostén y al mantenimiento de su forma. Los microtúbulos también desempeñan una función en la división

celular. La eficacia y seguridad de ixabepilona en combinación con capecitabina fue evaluada en 752 pacientes en un ensayo clínico aleatorizado en comparación con la capecitabina sola. Esta terapia combinada demostró mejoría en aumentar los plazos de progresión cancerosa o de muerte comparada con capecitabina sola.

Los efectos colaterales significativos de ixabepilona incluyen neuropatía periférica (adormecimiento, hormigueo o ardor en manos y pies) y supresión de médula ósea. Otros efectos tóxicos observados comúnmente incluyeron constipación, náuseas, vómitos, dolor muscular, dolor articular, fatiga y debilidad general.

Las mujeres tratadas con ixabepilona deben evitar tomar fármacos que sean fuertes inhibidores del CYP3A4.

Ixabepilona no debe ser administrado a mujeres que han presentado reacciones alérgicas graves a fármacos con Cremophor o sus derivados, o por mujeres que presentan valores hematológicos basales indicativos de supresión de médula ósea (bajo recuento de glóbulos blancos o de plaquetas).

La combinación de Ixempra® y capecitabina no debe ser administrada a pacientes con trastornos hepáticos moderados o severos debido al riesgo aumentado de toxicidad y muerte.

**Referencia:** FDA News, 22 October 2007 en <http://www.fda.gov>

## Aprobada la segunda generación de la vacuna contra la viruela

**Estados Unidos de Norteamérica** — La agencia reguladora de EE.UU., Food and Drug Administration (FDA) ha otorgado la licencia a una nueva vacuna contra la viruela, una enfermedad altamente contagiosa que puede ser potencialmente utilizada como una mortal arma bioterrorista.

Un programa de vacunación mundial erradicó la viruela de la población. El último caso de viruela en los EE.UU ocurrido naturalmente sucedió en 1949, y el último caso en el mundo fue notificado en Somalia en 1977. Se conservan reservas conocidas del virus solamente en dos laboratorios aprobados en los Estados Unidos y en Rusia.

La viruela es causada por el variola virus, un virus que apareció en las sociedades humanas hace miles de años. Se contagia a través del contacto estrecho con individuos u objetos contaminados, como ropas y sábanas. No existe ningún tratamiento para la viruela aprobado por la FDA y la única prevención es la vacunación.

Como ACAM2000 es una vacuna a virus vivos, se debe tener cuidado para prevenir la diseminación del virus desde el sitio de inoculación a otras partes del cuerpo y a otros individuos.

**Referencia:** FDA News, 1 de septiembre de 2007 en <http://www.fda.gov>

## Actualizaciones Regulatoras

**Unión Europea** — S encuentra disponible un resumen de los desarrollos reguladores recientes de la Comisión Europea.

### B.1.1.2 Noticia a los solicitantes de autorizaciones a productos medicinales para uso humano.

EudraLex Vol 2A, Capítulo 3 – Community Referral (Referencia comunitaria) (para productos medicinales humanos) (la versión revisada refleja el marco legal actual para procedimientos de referencia)

EudraLex Vol 2A, Capítulo 7 – General Information (Información General) (revisión de julio de 2007) (la versión revisada incluye información actualizada de diferentes Estados Miembros de la UE y contiene una actualización esencial de la sección 3.2 “Procedimientos nacionales, descentralizados y reconocimiento mutuo: exigencia de datos adicionales”) EudraLex Vol 2C -

Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorized by the Community (Guía sobre la información del envase de productos medicinales para uso humano autorizados por la Comunidad) (Revisión del 12 de agosto de 2007) (Nota: la Revisión 12 se publicó muy poco tiempo después de la publicación de la Revisión 11 para permitir la inclusión de correcciones relacionadas con los requisitos en Italia, la Revisión 11 ha sido enmendada para permitir la inclusión de actualizaciones solicitadas por Italia y Suecia)

EudraLex Vol 6A, Capítulo 3 – Community Referral (Referencia comunitaria) (para productos medicinales veterinarios) (la versión revisada refleja el marco legal actual para procedimientos de referencia)

### A.4.6.1 Uso Compasivo

De acuerdo al Art. 83 of Reg. 726/2004 –Definition, Requirements and Procedure. (Definición, Requisitos y Procedimiento)

A.4.6.1.1 Principles of Application of the Compassionate Use Provision. (Principios de Aplicación de la Provisión de Uso compasivo)

A.4.6.1.2 Compassionate Use Procedure (Procedimiento de Uso Compasivo)

CHMP Guideline on Compassionate Use. (Guía sobre Uso Compasivo del Comité de Productos Medicinales para Uso Humano )

En julio de 2007, la “Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products, Pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No. 726/2004” (Guía sobre el Uso Compasivo de Productos Medicinales para Uso Humano de acuerdo al Artículo 83 de la Regulación – EC) fue adoptada finalmente por el Comité de Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP) e implementado el 19 de julio de 2007. Este documento tiene el objetivo de brindar una guía y explicaciones, así como definiciones en relación con los criterios y procedimientos previstos en el artículo 83 de la regulación (EC) N°726/2004 y dar información respecto a la documentación que ha sido presentada. En concordancia, al capítulo 4.6.1 se le agregó

un suplemento y la presentación del principio de uso compasivo se ha extendido también a los Capítulos 4.6.1.1 y 4.6.1.

#### **A.2.4.3 Unidades de Inspecciones de EMEA**

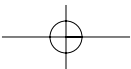
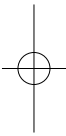
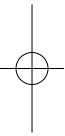
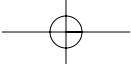
A.2.4.3.1 Responsibilities of the Inspection Unit (Responsabilidades de la Unidad de Inspección)

A.2.4.3.2 Inspectors Working Groups (Grupos de Trabajo de Inspectores)

La Unidad de Inspecciones de EMEA, - Grupos de Trabajo de Inspectores de GMPD y GCP – mandato y Objetivos. Poco después de haber entrado en vigor el nuevo del Sistema de Autorización de Comercialización Europeo se implementaron Grupos de Servicios de Inspección Ad

Hoc para los sectores de GMP (Buenas Prácticas de Fabricación) y GCP (Buenas Prácticas Clínicas). A finales de 2006, los “Ad Hoc Inspection Services Groups” (Grupos de Servicios de Inspección Ad Hoc) cambiaron sus nombres y se convirtieron en “Inspectors Working Groups” (Grupos de Trabajo de Inspectores). A mediados de 2007, los dos Grupos de Trabajo de Inspectores publicaron documentos sobre su mandato y objetivos. Estos documentos explican los agregados a la descripción de la Unidad de Inspecciones de la EMEA, actualizando el Capítulo A 2.4.3 y aumentándolo con los Capítulos A 2.4.3.1 y 2.4.3.2.

**Referencia:** Información disponible en <http://www.drugregulatoryaffairs.eu>



# Medicamentos Genéricos

## Sustitución genérica en Jamaica: El desafío de mejorar la efectividad

En 1993 se introdujo en Jamaica una Enmienda a la Ley de Farmacia que aprobaba la sustitución genérica de marcas innovadoras. Aunque la Enmienda brinda a los médicos la posibilidad de aclarar en sus recetas que el medicamento es "sin sustitución", la implementación de la política de medicamentos genéricos se ha visto obstaculizada en gran parte por dudas relacionadas con la equivalencia terapéutica. Además, muchos médicos y farmacéuticos han mostrado preocupación con respecto a la implementación de la norma.

Aquí se resume la información obtenida en Jamaica entre profesionales de la salud y pacientes sobre el conocimiento y las apreciaciones acerca de la sustitución genérica de medicamentos. Esta reseña concluye que los médicos, farmacéuticos y la población en general podrán confiar en el concepto de sustitución genérica solamente a través de programas de concienciación basados en la evidencia y de sistemas de farmacovigilancia eficaces.

La sustitución de marcas innovadoras de fármacos por medicamentos genéricos es una práctica fomentada en muchos países debido a los beneficios producidos por los costos ahorrados en el tratamiento de los pacientes [1-5]. En 1993, a raíz de la necesidad de reducir el costo de los medicamentos a los pacientes, el Ministerio de Salud de Jamaica enmendó la Ley de Farmacia para autorizar a los farmacéuticos a ofrecer a todos los pacientes la sustitución de marcas innovadoras de medicamentos recetados por marcas genéricas más económicas, permitiendo de esta forma que el paciente elija [6]. Junto a esta facultad otorgada a los farmacéuticos, la enmienda también permitía a los médicos solicitar la "no sustitución" de la marca innovadora por la genérica, o de una marca genérica por otra marca.

En Jamaica, el mercado farmacéutico puede resultar bastante complejo de evaluar ya que muchos grupos se encuentran involucrados y el éxito de las disposiciones para fomentar los genéricos requiere mucho más que la confianza en el costo-

beneficio. En algunos casos, los genéricos han sido evaluados como no equivalentes terapéuticamente [7] y esto ha tenido una influencia negativa en su valoración por parte de los profesionales de la salud. En 2003, un artículo en el periódico Jamaica Gleaner informó que tanto médicos como farmacéuticos expresaban su disconformidad por la sustitución genérica según lo dispuesto por la Ley de Farmacia porque entre los genéricos existían muchos casos de falta de equivalencia terapéutica [8].

En 2006, The Fair Trading Commission (Comisión de Comercio Imparcial) en colaboración con The Consumer Affairs Commission (Comisión de Asuntos del Consumidor) y The University of Technology (Universidad Tecnológica) analizaron mediante encuestas realizadas a pacientes, médicos y farmacéuticos algunos de los aspectos que influyeron en las ventas de productos innovadores y genéricos. Para estas encuestas se utilizaron cuestionarios validados, con muestras de población de tamaño adecuado en las que estaban estratificados y representados

*Artículo propuesto por Gossell-Williams, M., Department of Basic Medical Sciences, Pharmacology Section, University of the West Indies, Jamaica; Harriott, K., Jamaica Fair Trading Commission, Kingston 5, Jamaica. Se pueden solicitar copias de este artículo a :Maxine Gossell-Williams, Tel:876-927-2216, Fax: 876-9773823. Email: maxine.gossell@uwimona.edu.jm*

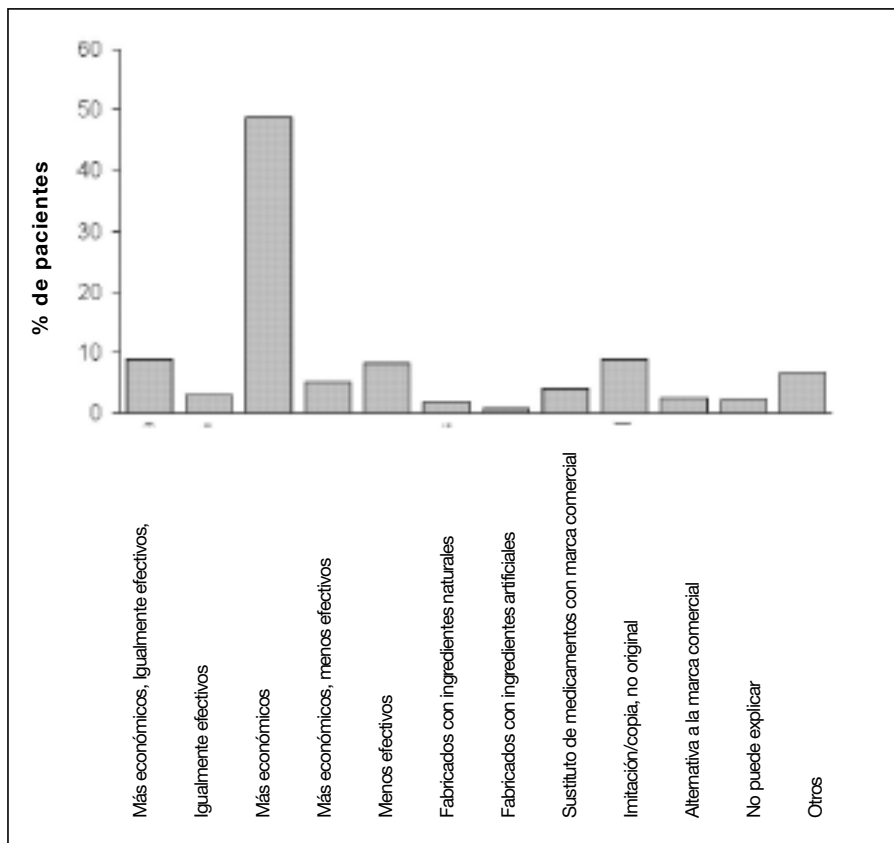
proporcionalmente grandes grupos de pobladores de las islas (por ej., del área metropolitana de Kingston, de otras ciudades y de áreas rurales) [9]. Los resultados sugieren que en 2006 la idea que los genéricos no eran equivalentes terapéuticamente todavía preocupaba a médicos y farmacéuticos. Es de suponer que esto influirá en la aceptación de la sustitución y en el éxito de la Enmienda.

Esta reseña trata sobre algunos de los resultados relacionados con el conocimiento de medicamentos genéricos por parte de los pacientes y la falta de confianza en la sustitución genérica existente entre médicos y farmacéuticos en la sustitución; también se proponen algunas medidas de acción.

### Cómo entienden los pacientes el concepto de medicamento genérico

Esta parte del sondeo se llevó a cabo entre pacientes a partir de los 18 años de edad (N=1030). La mayoría no entendía totalmente el término "medicamento genérico" ya que el 63,6% (N=1,020, no respondieron=10) nunca habían escuchado el término o bien les resultaba familiar pero no estaban seguros de lo que significaba. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes no estaban informados adecuadamente sobre la diferencia o similitudes entre medicamentos innovadores y genéricos. Curiosamente, un poco menos de la mitad de quienes entendían y estaban familiarizados con el término (N=371) sólo declararon que los genéricos

**Figura 1.** Definiciones de los medicamentos genéricos



**Tabla 1.** Pacientes: Credibilidad de las fuentes de información

Fuente de información	Número de pacientes (Total = 371)*
Médicos	288
Farmacéuticos	35
Familia/Amigos	16
Productores/importadores de fármacos	12
Ministerio de Salud	13
Internet	5
Testimonios (recomendación verbal de otros pacientes que utilizaron el medicamento)	3

\* Los valores en las columnas no están expresados como proporción debido a las personas que no respondieron.

eran más económicos, sugiriendo que no consideraban que los genéricos presenten, como debería esperarse, similar eficacia que los medicamentos innovadores (Ver figura 1).

La aceptación de la sustitución por parte del paciente no se vio significativamente influenciada por ingresos, cobertura de seguridad social o por el cumplimiento del tratamiento farmacológico. La mayoría de los pacientes que comprendieron el término genérico indicaron que los médicos y farmacéuticos eran su fuente más confiable de información (Tabla 1). Además, la mayoría señaló que no solicitarían la sustitución de medicamentos recetados, ya sean innovadores o genéricos (Figura 2). Por lo tanto, la elección del paciente de aceptar la susti-

tución por medicamentos genéricos dependerá de la confianza que su médico tenga en los productos genéricos y particularmente en la equivalencia terapéutica. Esto fue también apoyado por los farmacéuticos.

#### Opiniones de los médicos sobre la equivalencia terapéutica

Los médicos encuestados (N=242) representaron el 10% de los médicos matriculados hasta 2005. La mayoría eran hombres (66,8%) con más de 10 años de práctica en la profesión (52,8%) y que realizaban entre 10 y 20 prescripciones por día de la semana (33,1%), de las cuales un 50% sería para medicamentos genéricos. Cuando se les preguntó acerca de su opinión sobre la equivalencia terapéutica, (N=238, no

**Figura 2.** "Mi médico sabe lo que mejor me conviene"

Se les preguntó a los pacientes que comprendieron el término genérico si solicitarían la sustitución de un medicamento recetado por su médico.

<p><b>A.</b> Pacientes que solicitarían un medicamento genérico en la farmacia aunque su médico les recetara el innovador (N=355 , no respondieron=16 ) (total 371) Sí = 19.7% No = 65.4% Por qué no:</p>		<p><b>B.</b> Pacientes que solicitarían el medicamento innovador en la farmacia aunque su médico les recetara un genérico (N=36, no respondieron=10 ) (total 371) Sí = 14.4 % No = 73.4% Por qué no:</p>	
<b>Motivo</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>Motivo</b>	<b>Nº de pacientes</b>
Mi médico sabe lo que mejor me conviene	181	Mi médico sabe lo que mejor me conviene	215
No resultaría seguro	18	No resultaría seguro	11
Otros motivos	32	Otros motivos	34
No respondieron	4	No respondieron	2

respondieron=4), el 45% señaló que creían que los genéricos eran equivalentes terapéuticamente (Figura 3). Sin embargo, más del 25% manifestó dudas basadas principalmente en el prestigio del fabricante o en la calidad del medicamento genérico. Esto demuestra incertidumbre respecto a la capacidad de los genéricos para sustituir a los innovadores.

#### Opiniones de los farmacéuticos sobre eficacia

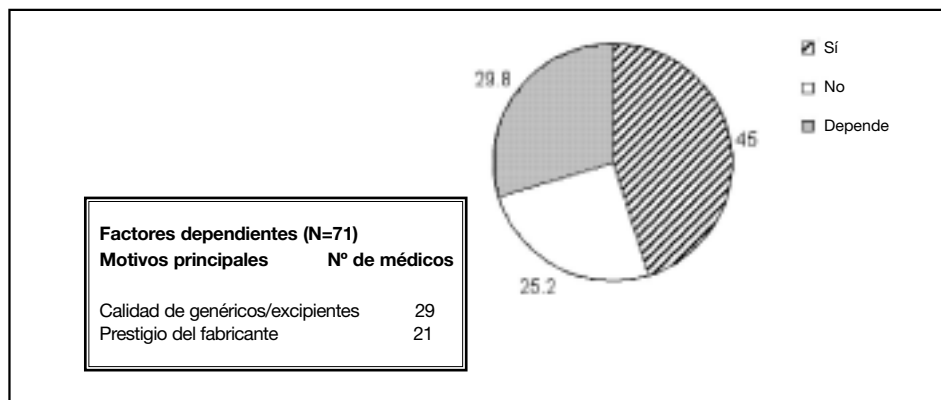
Se encuestaron farmacéuticos en treinta y seis farmacias que representaban el 10% de las farmacias inscritas hasta 2005. La mayoría de los que respondieron eran mujeres (75%) con más de 10 años de práctica en la profesión (47,25%) y que dispensaban entre 30 y 40 recetas por día de semana (22,2%). Se les solicitó específicamente que dieran sus opiniones sobre la eficacia de los genéricos en comparación a los innovadores. La mayoría manifestó falta de confianza en los genéricos ya que sólo el 44,4% creía que tanto los genéricos como los innovadores tenían la misma eficacia, opinión basada principalmente en los dichos de los pacientes (Figura 4). Catorce de los treinta y seis farmacéuticos manifestaron dudas en cuanto a la eficacia debido a factores como la situación personal del paciente, el tipo de enfermedad, el prestigio del fabricante y la calidad del producto/excipientes genérico.

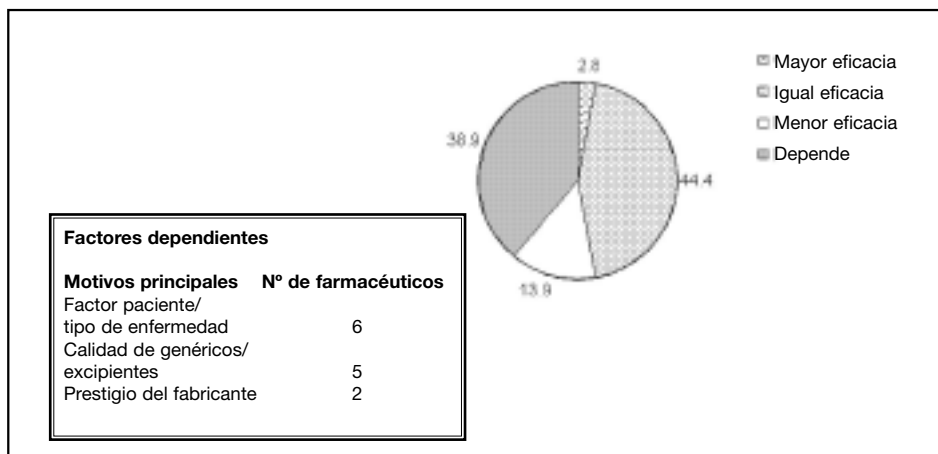
#### El desafío de una mayor toma de conciencia

La mayoría de los médicos señalaron la necesidad de concienciar a la población sobre las ventajas de los medicamentos genéricos en Jamaica (61,6%, N=242). Los farmacéuticos expresaron opiniones similares y manifestaron que el grupo que mayor necesidad de concienciación tenía era el de los pacientes. Sugirieron como estrategia que los médicos y farmacéuticos deberían proporcionar mayor información a los pacientes. Debido a la confianza que los pacientes depositan en las recomendaciones proporcionadas por los profesionales de la salud y al existir una urgente necesidad de aumentar la confianza en la equivalencia terapéutica de estos medicamentos, el paciente debería consultar con médicos y farmacéuticos cualquier duda sobre el valor de los genéricos.

Para que esta estrategia sea efectiva, es fundamental conocer de dónde obtienen información confiable estos diferentes grupos. Se les solicitó tanto a farmacéuticos como a médicos que detallaran sus fuentes principales de información confiable. Los farmacéuticos señalaron que fundamentalmente confiaban en las publicaciones médicas así como en los fabricantes de medicamentos, a través del material educativo proporcionado por representantes y en seminarios de formación.

**Figura 3. Percepción de los médicos y equivalencia terapéutica:**



**Figura 4. Percepción de los farmacéuticos sobre la eficacia de los genéricos**

Si bien para los médicos estas dos fuentes de información resultaron importantes confiables, la consulta con otros colegas también fue un factor relevante (Tabla 2). Dado que el prestigio de un fabricante influye en la confianza de los profesionales, los fabricantes de medicamentos genéricos deberían considerar proporcionar más pruebas que demuestren la equivalencia terapéutica de sus productos.

#### La función positiva de la farmacovigilancia

La farmacovigilancia también puede tener consecuencias significativas en el aumento de confianza respecto a la equivalencia terapéutica de los genéricos. Mediante una farmacovigilancia activa, los medicamentos

(ya sean genéricos o innovadores) asociados con fallos terapéuticos o efectos adversos podrían ser controlados más eficazmente para evitar potenciales problemas. Actualmente, El Ministerio de Salud utiliza el método de notificación espontánea, Pharmwatch, pero su éxito depende de la supervisión continua [10-12]. Se debe considerar la creación de programas que motiven a médicos, farmacéuticos, a otros profesionales de la salud y a pacientes a enviar sus notificaciones sobre los problemas que surjan con una terapia farmacológica. Y la confianza en estos programas puede reforzarse aún más si se garantiza que se que se tomarán las medidas adecuadas en respuesta a todas las notificaciones.

**Tabla 2. Médicos y farmacéuticos: Credibilidad de las fuentes de información**

Fuente de información	N° de médicos (Total = 242)*	N° de farmacéuticos (Total = 36)*
Publicaciones médicas	66	12
Fabricantes de medicamentos/ representantes de laboratorios	66	12
Médicos	64	0
Farmacéuticos	13	2
Ministerio de Salud	11	4
Internet	8	2

\* Los valores en las columnas no están expresados como proporción debido a las personas que no respondieron.

Es importante reconocer que las dudas sobre la sustitución genérica reflejadas en esta encuesta son similares a las notificadas hace más de diez años [8] y que por ello debería considerarse la implementación de métodos de farmacovigilancia más proactivos. Se deben tomar medidas que garanticen que la oferta de fármacos más económicos a los pacientes no signifique tratamientos de menor calidad, comprometiendo así la atención sanitaria del paciente.

*Los autores desean agradecer a the Jamaica Fair Trading Commission (Comisión de Comercio Imparcial de Jamaica) y a la Consumer Affair Commission (Comisión de Asuntos del Consumidor) por su colaboración en las encuestas.*

#### Referencias

1. Sagardui-Villamor J, Lacalle Rodriguez- Labajo M and Casado-Buendia S. Substitution of generic for brand medicines in primary care. Factors associated to refuse the change. *Aten Primaria* 2005; **36**(9):489-93.[Abstract only]
2. Tilson L McGowan B, Ryan M and Barry M. Generic drug utilisation on the General Medical Services (GMS) scheme in 2001. *Ir Med J* 2003; **96**(6):176-9.
3. Kjonniksen I, Lindbaek M and Granas AG. Patients' experiences with and attitudes to generic substitution. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005; **125**(12):1682-4.[Abstract only]
4. Tilson L, Bennett K and Barry M. The potential impact of implementing a system of generic substitution on the community drug schemes in Ireland. *Eur J Health Econ.* 2005; **6**(3):267-73.
5. Andersson K, Sonesson C, Petzold M, Carlsten A and Lonnroth K. What are the obstacles to generic substitution? An assessment of the behaviour of prescribers, patients and pharmacies during the first year of generic substitution in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; **14**(5):341-8.
6. The Pharmacy act: The Pharmacy (Amendment) Regulation. *The Jamaica Gazette Supplement, Proclamations, rules and regulations.* 1993; Vol CXVI (29A).
7. Gleiter CH, Gundert-Remy U. Bioinequivalence and drug toxicity. How great is the problem and what can be done? *Drug Saf* 1994; **11**:1-6.
8. Glenda Anderson. Doctors reject 'bad' generic drugs. *Jamaica Gleaner*, 22 June 2003.
9. Fair Trading Commission. *An Assessment of Impediments to Competition in the Pharmaceutical Sector in Jamaica.* 2007.
10. Thiessard F, Roux E, Miremont-Salamé G, Fourier-Réglat A, Haramburu F, Tubert-Bitter P, Bégaud B. Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986-2001). *Drug Saf* 2005; **28**(8):731-40.
11. Bracchi RC, Houghton J, Woods FJ, Thomas S, Smail SA, Routledge PA. A distance-learning programme in pharmacovigilance linked to educational credits is associated with improved reporting of suspected adverse drug reactions via the UK yellow card scheme. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; **60**(2):221-3.
12. van Grootheest K, Olsson S, Couper M, de Jong-van den Berg L. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004; **13**(7):457-64.

## Preguntas frecuentes sobre medicamentos genéricos

En Australia, antes de su aprobación los productos genéricos deben demostrar bioequivalencia con el producto de marca original o el líder del mercado. Para los medicamentos genéricos, Australia cuenta con estrictos procedimientos de evaluación con base científica fundamentados en el principio de bioequivalencia aceptado a nivel internacional. Según el Pharmaceutical Benefit Scheme -Esquema de Beneficios Farmacéuticos-, la sustitución genérica sólo está permitida si dos productos son bioequivalentes. Se debe alentar a los consumidores a que conozcan y tomen nota del nombre del ingrediente activo (Denominación Común Internacional, International Non Proprietary Name) de los medicamentos que se les prescribe para evitar la confusión entre diferentes marcas de medicamentos. Los profesionales de la salud son quienes cumplen el papel fundamental de ayudar a los consumidores a entender cualquier diferencia real o sospechada entre las diferentes marcas de medicamentos. La prescripción de genéricos ayuda a restringir los costos del área sanitaria.

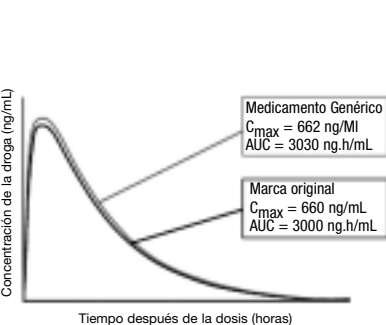
Cuando la patente de un medicamento innovador ha caducado, otros fabricantes pueden producir versiones genéricas. Un medicamento genérico contiene el mismo ingrediente activo que otro producto pero se comercializa bajo un nombre diferente. En Australia, el Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBCA) reconoce la intercambiabilidad entre diferentes marcas que tengan el mismo ingrediente activo siempre que tales marcas demuestren ser bioequivalentes (1-4).

### ¿Qué es la bioequivalencia?

Dos productos son bioequivalentes cuando producen concentraciones plasmáticas similares del ingrediente activo, de manera que puede esperarse que sus efectos clínicos sean los mismos. En una prueba estándar de bioequivalencia ambos productos son administrados a voluntarios sanos en ocasiones diferentes. Se determina entonces la bioequivalencia comparando el pico de concentración plasmática ( $C_{max}$ ), el tiempo para lograr la concentración

**Figura 1.**  
Análisis de bioequivalencia  
estudio hipotético de bioequivalencia

Curvas de concentración media - tiempo para dos marcas de un fármaco después de una dosis oral única.



La relación marca original: medicamento genérico es 0,99 (90% IC 0,91 a 1,04) para el ABC y para la  $C_{max}$  es 0,99% (CI 0,92 a 1,07)

$C_{max}$	Pico de concentración plasmática
ABC	Área bajo la curva de concentración- tiempo
IC	Intervalo de confianza

Reimpreso de NPS News, 2006,44-3.

máxima ( $T_{max}$ ) y la extensión de la absorción (área bajo la curva de concentración- tiempo, ABC) de los productos (Fig.1). Estos estudios son apropiados para identificar diferencias potencialmente significativas en las características de distribución de la sustancia activa de los distintos productos. Los mismos principios de bioequivalencia se aplican a nuevas drogas cuando se comparan diferentes formulaciones de un ingrediente activo. Los productos bioequivalentes están marcados con una a o b en superíndice en el Programa de Beneficios Farmacéuticos (5).

### ¿La bioequivalencia es clínicamente importante?

Sí, solamente aquellos productos que han demostrado ser bioequivalentes son intercambiables. Científicamente, no es un motivo de preocupación la sustitución de un producto de marca por uno genérico que ha sido identificado como bioequivalente (5). Intercambiar productos no equivalentes

puede producir un aumento o disminución de las concentraciones plasmáticas de un fármaco en un paciente, lo que puede aumentar el riesgo de fallas terapéuticas o de toxicidad relacionada con el fármaco.

El grado exacto en el que la respuesta clínica se verá afectada por la falta de equivalencia entre dos formulaciones depende de sus propiedades farmacológicas y/o terapéuticas. Depende específicamente de qué parte de la curva concentración del fármaco- efecto es afectada por cualquier diferencia de concentración (4). Por ejemplo, si el fármaco es habitualmente administrado cerca de la parte plana superior de la curva dosis-respuesta, entonces cambios importantes en la concentración plasmática derivarán sólo en pequeños cambios en la respuesta terapéutica o efectos adversos. En teoría, la preocupación es mayor para el caso de fármacos con un índice terapéutico estrecho, como por ejemplo carbamazepina, digoxina y valproato de sodio. Sin embargo, no resulta tan problemático como podría predecirse porque los pacientes tratados con estos fármacos se encuentran estrechamente monitorizados (ya sea por la medida de las concentraciones en sangre o por la vigilancia de los efectos). En el caso de fármacos con márgenes de seguridad más amplios, un cambio en la respuesta al intercambiar una marca bioequivalente por otra no debería ser motivo de preocupación.

#### **¿Qué medicamentos no deben ser sustituidos?**

Los productos que no son bioequivalentes no deben ser sustituidos entre sí. Por ejemplo, metoprolol se encuentra disponible como comprimido de liberación intermedia y como comprimido de liberación modificada. Estas formas de dosificación no son bioequivalentes y no deben ser sustituidas. En Australia se dispone de dos marcas originales de warfarina que no han demostrado ser bioequivalentes por lo que se recomienda que los productos de warfarina no sean sustituidos.

Se ha generado un debate importante en relación a la bioequivalencia de medicamentos con índice terapéutico estrecho, es decir,

medicamentos para los que un pequeño cambio en la concentración del fármaco en sangre puede producir un cambio significativo en la respuesta terapéutica o en la toxicidad. La concentración de estos fármacos generalmente presenta una variabilidad intraindividual relativamente menor, pero con frecuencia presenta una considerable variabilidad interindividual (4,6). En conjunto, esto implica que la dosis requerida para alcanzar la misma concentración en el cuerpo, y por ende el mismo efecto farmacológico, podría resultar bastante diferente en diferentes pacientes. Sin embargo, mientras el paciente está clínicamente estable, es improbable que los requerimientos de la dosis varíen demasiado con el paso del tiempo y entre dosis. Los principios y criterios de bioequivalencia se aplican por igual a los medicamentos con un margen de seguridad estrecho (6,7).

#### **¿Pueden los pacientes presentar una reacción a los excipientes de diferentes productos?**

Sí, aunque son raras las reacciones adversas a los excipientes. Los productos farmacéuticos contienen el ingrediente farmacológico activo y una serie de excipientes que están seleccionados para realizar una distribución óptima del fármaco activo de forma confiable y reproducible. Estos excipientes pueden ser diluyentes, aglutinantes, rellenos, surfactantes, lubricantes, coberturas y colorantes. Normalmente los excipientes son considerados "inactivos" pero la evidencia sugiere que pueden tener un impacto en la tolerabilidad del paciente (8). El riesgo principal es la alergia o intolerancia a un ingrediente específico como por ejemplo la lactosa. La variedad de excipientes utilizados farmacéuticamente es reducida y el tipo utilizado en productos individuales debe ser cuidadosamente seleccionado para alcanzar la bioequivalencia. La calidad y seguridad de todos los excipientes son revisadas minuciosamente por la Therapeutic Goods Administration (TGA) y los excipientes sólo pueden ser utilizados si son seguros y no tóxicos. Es posible que no se pueda determinar qué ingredientes, ya sea en productos genéricos o de marca

comercial, son los causantes de una reacción alérgica dado que las formulaciones probablemente sean similares. Los pacientes con alergia conocida pueden consultar los ingredientes que figuran en la información para consumidores del prospecto que acompaña al producto.

### **¿Cómo pueden los pacientes evitar confundirse por el nombre de marca comercial de los productos genéricos?**

Se debe alentar a los consumidores a que conozcan y tomen nota del nombre del ingrediente activo del medicamento que se les ha recetado en lugar del nombre de la marca del producto. De esta manera, el paciente podrá entender que el mismo medicamento puede estar disponible en diferentes marcas. Esto tiene consecuencias en la forma en que los medicamentos son etiquetados. Lo ideal sería mostrar el ingrediente activo del producto en el envase de manera igual o más destacada que la marca, según lo recomendado por la TGA en la "Guía para una mejor práctica del etiquetado de medicamentos de prescripción" ("Best practice guideline on prescription medicine labelling") (9).

Es probable que los hospitales públicos sólo cuenten con una o dos marcas de un medicamento y normalmente son productos genéricos. En la medida en que los pacientes reciban asistencia en hospitales, la probabilidad de sustitución genérica es mayor. Esto afirma la necesidad que los pacientes conozcan y tomen nota de los nombres del ingrediente activo o nombre genérico de sus medicamentos para mantener un control efectivo de su tratamiento (10).

Al decidir la sustitución de un producto genérico por uno de marca comercial, siempre se debe tener en cuenta el conocimiento del paciente acerca de sus medicamentos y el riesgo de los problemas relacionados con la medicación. Es necesario tratar este tema con el paciente y brindarle la información adecuada (3). Si existe la posibilidad que el paciente se confunda y riesgo de duplicación de dosis, entonces se debe evitar la sustitución genérica (independientemente del fármaco en cuestión) a

menos que el paciente o persona a cargo comprenda totalmente la diferencia entre las diversas marcas del mismo medicamento. Es evidente que los pacientes ancianos, especialmente aquéllos con deterioro cognitivo, y los pacientes con múltiples fármacos a raíz de enfermedades crónicas se encuentran más expuestos a los problemas que pueden surgir con sus medicamentos.

### **¿Los farmacéuticos comunitarios obtienen mayores ganancias si sustituyen un medicamento genérico?**

No necesariamente. Según la Brand Premium Policy of the Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS, Programa Australiano de Prestación Farmacéutica), los farmacéuticos están autorizados a sustituir un producto genérico cuando se ha prescrito un producto de marca comercial, a menos que el médico indique lo contrario. El PBS subsidia el costo hasta el precio de la marca más económica del medicamento en un área terapéutica en particular, lo que a menudo produce una diferencia de precios entre los productos genéricos y de marca comercial.

El margen de ganancia del farmacéutico varía según el fármaco y el producto. En el pasado, se planteó el tema de la reducción de los costos entre los farmacéuticos comunitarios cuando compraban a los fabricantes medicamentos genéricos al por mayor. Esto no se limitó a los productos genéricos porque algunos fabricantes de medicamentos de marca comercial también vendieron sus productos directamente a las farmacias comunitarias según acuerdos de precio-volumen. Este es uno de los tantos temas económicos del que tienen que ocuparse los farmacéuticos comunitarios con el fin de lograr una administración eficiente de sus negocios. Recientes reformas del PBS han creado diferentes esquemas de remuneración para medicamentos genéricos y de marca comercial, lo que resulta en ahorro de costos que ahora son retenidos por el PBS.

### ¿Puede variar la biodisponibilidad de los productos bioequivalentes?

Para que dos fármacos sean bioequivalentes, el 90% de los intervalos de confianza (90% IC) de la relación de cada parámetro farmacocinético,  $C_{max}$  y AUC, deben encontrarse dentro del rango de 0,8-1,25 (algunas veces también expresada como 80-125%). El 90% IC de 0,8-1,25 es un índice numérico y no una medida directa de la diferencia de las concentraciones sistémicas del ingrediente activo resultante de la administración de los dos productos. No significa que las proporciones del  $C_{max}$  y ABC estimadas para cada formulación puedan variar de un -20 a +25%. En realidad, para que un producto se adecue a estos límites de confianza relativamente estrechos el ABC y la  $C_{max}$  deben estar muy próximas, y cualquier diferencia en la biodisponibilidad debe ser menor del 10% (4).

### Conclusión

Los criterios de bioequivalencia utilizados en Australia han sido definidos y desarrollados a lo largo de muchos años y son los reconocidos internacionalmente como los criterios aceptables para la evaluación de bioequivalencia (1). Existe evidencia convincente de que los límites y métodos actuales aceptados internacionalmente para evaluar la bioequivalencia pueden ser válidos para todos los medicamentos (6,7).

Se podrán sustituir solamente los fármacos que se han sido reconocidos como bioequivalentes. Asimismo, los fármacos que no sean bioequivalentes no podrán ser intercambiables. En la medida de lo posible y a los fines de evitar confusiones, los profesionales de la salud deberían, reforzar el nombre del ingrediente activo en el medicamento al prescribir, dispensar y administrar los fármacos a sus pacientes.

**Este artículo fue publicado en *The Australian Prescriber*, Número 30, 2007, pp. 41-43.**

#### Autores

Andrew J McLachlan, , Profesor de Farmacia (Cuidado Gerontológico), Centre for Education and Research on Ageing,

(Centro para la Educación e Investigación en Gerontología), Concord Repatriation General Hospital, Universidad de Sydney; Iqbal Ramzan, Professor of Pharmaceutics, Facultad de Farmacia, Universidad de Sydney; y Robert W Milne, Profesor Asociado, Sansom Institute, Facultad de Farmacia y Ciencias Médicas, Universidad de Australia del Sur, Adelaida.

#### Referencias

1. Birkett DJ. Generics – equal or not? *Aust Prescr* 2003;**26**:85-7.
2. Hassali A, Stewart K, Kong D. Quality use of generic medicines [editorial]. *Aust Prescr* 2004;**27**:80-1.
3. National Prescribing Service. Generis medicines: same difference? *NPS News* 2006;**44**. <http://www.nps.org.au> [cited 2007 Mar 6].
4. Pearce GA, McLachlan AJ, Ramzan I. Bioequivalence: how, why, and what does it really mean? *J Pharm Pract Res* 2004;**34**:195- 200.
5. Department of Health and Ageing. Schedule of Pharmaceutical Benefits. <http://www.pbs.gov.au> [cited 2007 Mar 6].
6. Benet LZ. Relevance of pharmacokinetics in narrow therapeutic index drugs. *Transplant Proc* 1999;**31**:1642-4.
7. Christians U, First MR, Benet LZ. Recommendations for bioequivalence testing of cyclosporine generics revisited. *Ther Drug Monit* 2000;**22**:330-45.
8. Uchegbu IF, Florence AT. Adverse drug events related to dosage forms and delivery systems. *Drug Saf* 1996;**14**:39-67.
9. Therapeutic Goods Administration. *Best practice guideline on prescription medicine labelling*. 2005. <http://www.tga.gov.au/pmeds/pmbestpractice.htm> [cited 2007 Mar 6].
10. Department of Health and Ageing. *Guiding principles for medication management in the community*. 2006. <http://www.health.gov.au/inter-net/wcms/publishing.nsf/content/apacpublications-guiding> [citado el 6 de marzo de 2007].

# Actualización en Garantía de Calidad

## Desarrollos recientes de la ICH sobre calidad

La Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH- Internacional Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) convocó recientemente a una mesa redonda vía Satélite para tratar el tema de Calidad en Rockville, Maryland, EE.UU. Durante el satélite, el Grupo IWG- Quality Informal Implementation Working Group- se reunió los días 27 y 28 de septiembre de 2007.

### ICH-Q8 (R1): Revisión de la Sección Desarrollo Farmacéutico

El Comité Directivo de la ICH (Steering Committee, SC, en sus siglas en inglés) respaldó en Octubre de 2003 el desarrollo de una nueva guía que describiera los contenidos armonizados de la Sección 3.2.P.2. "Desarrollo Farmacéutico" dentro del Módulo de Calidad del Documento Técnico Común (CTD, por sus siglas en inglés.) La

propuesta final del documento Q8 –Desarrollo Farmacéutico (Parte 1 –lineamiento central) fue recomendado para ser adoptado por los organismos reguladores de la Unión Europea, Japón y EE.UU. en noviembre de 2005. El Comité Directivo autorizó la preparación de la Parte 2 que es un apéndice del ICH Q8 Desarrollo Farmacéutico y proporciona una mayor aclaración de los conceptos clave resumidos en el lineamiento central. El SC publicó el documento ICH Q8 (R1) Desarrollo Farmacéutico como documento de consulta pública en Yokohama en noviembre de 2007. A continuación se presenta una sinopsis de la estructura del documento del que se extrajeron pasajes seleccionados arbitrariamente.

### Métodos para el desarrollo farmacéutico

El tema de esta sección se describe en la tabla 1 al dorso que ilustra algunos contrastes potenciales entre una estrategia de mínimos y una estrategia mejorada relacionadas con los diferentes aspectos del desarrollo farmacéutico y el control del ciclo de vida. Las prácticas actuales en la industria farmacéutica varían y normalmente se ubican entre estas dos estrategias.

### Los seis miembros de la ICH:

- Comisión Europea de la Unión Europea.
- Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas
- Asociación de Fabricantes Farmacéuticos de Japón.
- Ministerio de Salud, Trabajo y Seguridad Social de Japón.
- Investigación Farmacéutica y Fabricantes de Estados Unidos.
- Food and Drug Administration de Estados Unidos.

### Observadores sin voto que actúan como enlace entre países y regiones miembros y no miembros de la ICH

- Asociación Europea de Libre Comercio
- Health Canada
- Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas
- Organización Mundial de la Salud

**Tabla 1: Métodos para el desarrollo farmacéutico**

Aspecto	Estrategia de mínimos	Estrategia mejorada de calidad por diseño
Desarrollo Farmacéutico General	<ul style="list-style-type: none"> <li>• principalmente empírico</li> <li>• Investigación de desarrollo llevada a cabo de a una variable por vez</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comprensión sistemática mecanística de información de atributos del material y parámetros del proceso para el producto farmacéutico (CQAs)</li> <li>• Experimentos multivariados para una mejor comprensión del producto y del proceso</li> <li>• Establecimiento del espacio de diseño</li> <li>• Herramientas PAT utilizadas</li> </ul>
Proceso de Fabricación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fijo</li> <li>• Validación principalmente basada en lotes iniciales a escala completa</li> <li>• Enfoque en la optimización y reproducibilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adaptables dentro del espacio de diseño</li> <li>• Estrategia de ciclo de vida para validación e, idealmente, verificación continua</li> <li>• Enfoque en estrategia de control y robustez</li> <li>• Uso de métodos estadísticos para control de procesos</li> </ul>
Controles de Procesos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruebas durante el proceso principalmente para decisiones de viabilidad (go /no go)</li> <li>• Análisis Off-line</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herramientas PAT utilizadas con controles adecuados pro y retroalimentados</li> <li>• Operaciones de procesos con seguimiento y orientadas a respaldar continuos esfuerzos de mejoramiento post-aprobación</li> </ul>
Especificación del Producto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medios de control primarios</li> <li>• Basados en información de lotes disponibles al momento del registro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parte de la estrategia general de control de calidad</li> <li>• Basado en el rendimiento deseado del producto con la información necesaria pertinente</li> </ul>
Estrategia de Control	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad del producto farmacéutico controlado principalmente mediante pruebas intermedias y finales del producto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad del medicamento garantizada por estrategia de control basada en el riesgo para productos y procesos bien comprendidos</li> <li>• Controles de calidad desplazados a etapas previas con posibilidad de salida en tiempo real o de reducción de pruebas para el producto final</li> </ul>
Gestión del Ciclo de Vida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reactivo (es decir solución del problema y acción correctiva)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acción preventiva</li> <li>• Mejoramiento continuo facilitado</li> </ul>

PAT: Process Analytical Technological

Las conclusiones del EWG fueron que el desarrollo farmacéutico debe incluir como mínimo los siguientes elementos:

- Definición del perfil del producto objetivo con respecto a calidad, seguridad y eficacia teniendo en cuenta por ejemplo la vía de administración, forma de dosificación, biodisponibilidad, dosificación y estabilidad.
- Identificación de atributos críticos de calidad (CQAs) del producto farmacéutico de manera que las características de esos productos que tienen un impacto en la calidad puedan ser analizadas y controladas.
- Determinación de los atributos de calidad de la sustancia farmacéutica, excipientes, etc. y selección del tipo y cantidad de excipientes a fin de producir fármacos con la calidad deseada.
- Selección de un proceso de fabricación adecuado.
- Identificación de una estrategia de control.

Una estrategia más sistemática podría facilitar el mejoramiento y la innovación constante durante todo el ciclo de vida del producto (Ver ICH Q10 -*Pharmaceutical Quality System*- Sistema de Calidad Farmacéutica).

#### Elementos de desarrollo farmacéutico

**Perfil del producto objetivo** Un perfil del producto objetivo es un resumen prospectivo de las características de calidad de un nuevo fármaco que, de manera ideal, estarán completas para cuando se presente una solicitud a fin de obtener la autorización de comercialización.

**Atributos críticos de calidad** Un atributo crítico de calidad (CQA) es una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe estar dentro de un límite, rango o distribución adecuados a fin de asegurar la calidad deseada del producto. Los CQAs generalmente se asocian con la sustancia farmacéutica, excipientes, productos intermedios y producto farmacéutico.

#### Asociación de los atributos del material y parámetros del proceso con los CQAs

Se pueden utilizar herramientas de evaluación del riesgo para identificar y clasificar parámetros con potencial para producir un impacto en la calidad del producto (por ejemplo, operativos, equipo, material de información).

**Espacio de diseño** La conexión entre la información del proceso (variables de información y parámetros del proceso) y los atributos críticos de calidad puede ser descrita en el espacio de diseño.

*Selección de variables.* Todas las variables y los rangos dentro de los cuales se puede lograr calidad consistente deben ser seleccionadas para su inclusión en el espacio de diseño.

*Definición y descripción de un espacio de diseño en una presentación.* La Figura 1 muestra el ejemplo de la presentación de un espacio de diseño (extraído del documento). El espacio de diseño está determinado desde el área común de rangos operativos exitosos para múltiples CQAs. Las Figuras 1a y 1b muestran las relaciones de dos CQAs, es decir, friabilidad y disolución, con dos parámetros de proceso de una operación de granulación. En la Figura 1c se puede observar la superposición de estas regiones y las áreas máximas del espacio de diseño potencial.

*Espacio(s) de diseño para operaciones de unidad.* El solicitante puede elegir entre establecer espacios de diseño independientes para una o más operaciones de unidad o establecer un espacio de diseño único que abarque múltiples operaciones.

*Relación del espacio de diseño con escala y equipo* Si el solicitante desea que el espacio de diseño resulte aplicable a escalas operativas múltiples, se debe describir tal espacio en términos de parámetros pertinentes independientes de escala.

*Espacio de diseño versus rangos aceptables demostrados.* Una combinación de rangos aceptables demostrados no constituye un espacio de diseño. (Ver Figuras 1a y 1b).

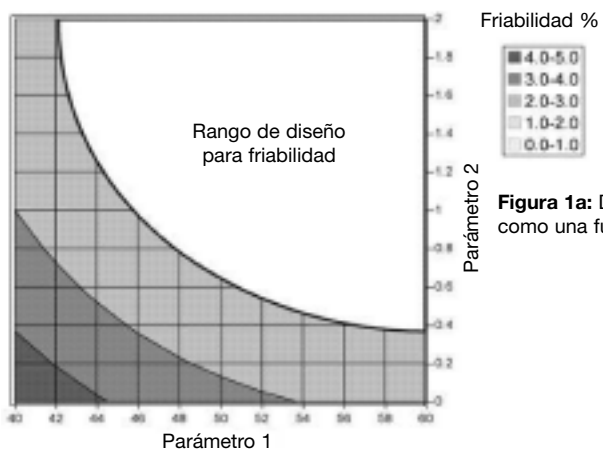


Figura 1a: Diagrama de contorno de friabilidad como una función de los parámetros 1 y 2.

Figura 1b: Diagrama de contorno de disolución como una función de los parámetros 1 y 2.

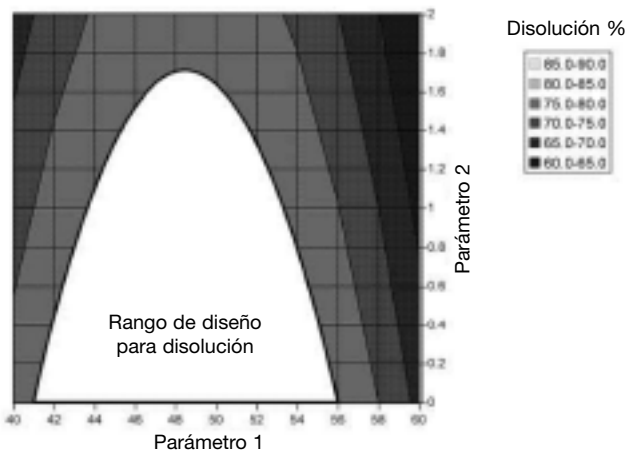
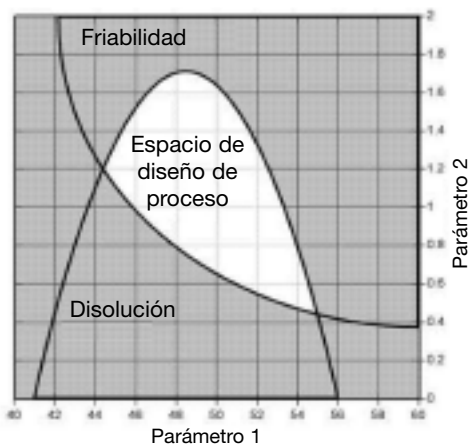


Figura 1c: Potencial espacio de diseño para proceso conformado por la región superpuesta de las áreas de diseño para friabilidad y o disolución.



**Espacio de diseño y margen de error.**

Puede resultar útil saber dónde se pueden llegar a presentar los márgenes de error o determinar los modos eventuales de error. Sin embargo, no es una parte esencial para establecer un espacio de diseño.

**Estrategia de control.** Los elementos de la estrategia de control tratados en la Sección P.2 del expediente deben describir y justificar la forma en que los controles durante el proceso y los controles de materias primas (sustancia farmacéutica y excipientes), el sistema de cierre del envase, y los productos intermedios y finales contribuyen a la calidad final del producto. Tales controles deben basarse en la comprensión del proceso, producto y formulación y deben incluir como mínimo el control de los parámetros y atributos críticos.

**Control del ciclo de vida del producto y mejoramiento continuo** Durante todo el ciclo de vida del producto, las empresas tienen oportunidad de evaluar métodos innovadores con el fin de mejorar la calidad del producto (ver ICH Q10).

**Presentación del expediente sobre desarrollo farmacéutico e información relacionada en formato del Documento Técnico Común (CTD).**

La información sobre desarrollo farmacéutico se presenta en la Sección P.2 del CTD.

**Manejo del Riesgo de Calidad y Desarrollo del Producto y del Proceso**

Los análisis del riesgo que vinculen el diseño del proceso de fabricación con la calidad del producto se pueden incluir en P.2.3.

**Espacio de diseño** Las secciones de la solicitud (P.2.1., P.2.2 y P.2.3) relacionadas con el desarrollo del producto y del proceso de elaboración son espacios apropiados para resumir y describir los estudios de desarrollo del producto y del proceso que proporcionan la base para el/los espacio(s) de diseño.

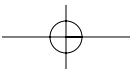
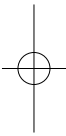
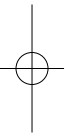
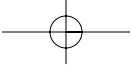
**Estrategia de control.** La sección de la solicitud que incluye la justificación de la especificación del fármaco (P.5.6) es un buen espacio para resumir la estrategia de control.

**Información relacionada con la sustancia farmacológica** Si los atributos críticos de calidad (CQAs) de la sustancia farmacéutica tienen el potencial para afectar los CQAs o el proceso de elaboración del producto farmacéutico, se considera apropiado tratar el tema de los CQAs de la sustancia farmacológica en la sección de desarrollo farmacéutico de la solicitud (por ejemplo, P.2.1).

## Los próximos pasos para ICH Q8

Los comentarios serán expuestos en la reunión de la ICH en el otoño de 2008 a fin de tenerlos en cuenta para su incorporación en la propuesta preliminar de la Etapa 2. Se alcanza la Etapa 2 del proceso de la ICH cuando el Comité Directivo de la ICH, basándose en el informe del Comité de Expertos, llega a un acuerdo sobre la existencia de consenso científico suficiente en los temas técnicos para los lineamientos o recomendaciones preliminares, y así proceder a la próxima etapa de consulta reguladora o Etapa 3. La próxima etapa es la Etapa 4 o adopción de los lineamientos de la ICH. Se alcanza la Etapa 4 cuando el Comité Directivo de la ICH, en base al informe del Portavoz regulador del Grupo de Trabajo de Expertos, llega a un acuerdo sobre la existencia de consenso suficiente en los temas técnicos. La Etapa 4 es seguida por la Etapa 5 o implementación.

La mesa redonda vía Satélite sobre Calidad organizada por la ICH en Rockville, Washington decidió que los principios de Q8, Q9 y Q10 son aplicables a sustancias farmacéuticas y productos farmacéuticos químicos y biotecnológicos. El Grupo Informal de Trabajo sobre Implementación de Calidad (IWG) propuso en Yokohama, con el acuerdo del Comité Directivo, el establecimiento de un IWG formal y común a fin de asegurar la implementación consecuente a nivel mundial de Q8, Q9 y Q10. El IWG formal iniciará actividades en junio de 2008.





Por convención, con el fin de identificar las preparaciones de oxitocina en el etiquetado, 1 mg del péptido oxitocina ( $C_{43}H_{66}N_{11}O_{12}S_2$ ) debe ser equivalente a 600 IU de actividad biológica.

### Pruebas de identidad

Pueden realizarse pruebas A y B o pruebas C y D.

A. Examinar los cromatogramas obtenidos en el ensayo. El pico principal en el cromatograma obtenido con la solución de prueba debe ser similar en tiempo de retención al pico principal en el cromatograma obtenido con la solución de referencia.

B. Realizar la prueba como se describe en 1.7 Espectrofotometría en la región infrarroja. El espectro de absorción infrarrojo debe concordar con el espectro obtenido de oxitocina RS con el *reference spectrum* de oxitocina.

C. Realizar prueba C 1 o prueba C 2 cuando no se disponga de aparatos para la detección de UV.

C.1 Realizar la prueba como se describe en 1.14.1 Cromatografía en placa fina, utilizando gel de sílice R6 como sustancia de revestimiento y una mezcla de 70 volúmenes de diclorometano R, 30 volúmenes de metanol R, 6 volúmenes de agua purificada y 1 volumen de ácido acético glacial R como fase móvil. Aplicar separadamente a la placa 10  $\mu$ l de cada una de las 2 soluciones en metanol que contengan (A) 5 mg de la sustancia de prueba por ml y (B) 5 mg de oxitocina RS por ml.

Después de retirar la placa de la cámara cromatográfica, dejar que se seque completamente en una corriente de aire fresco.

Examinar el cromatograma a la luz ultravioleta (254 nm).

La mancha principal obtenida con la solución A debe corresponder en posición, apariencia e intensidad a la obtenida con la solución B.

C.2 Realizar la prueba como se describe en 1.14.1 Cromatografía en placa fina, utilizando gel de sílice R5 como sustancia de revestimiento y una mezcla de 70 volúmenes de diclorometano R, 30 volúmenes de metanol R, 6 volúmenes de agua purificada y 1 volumen de ácido acético glacial R como fase móvil.

Aplicar separadamente a la placa 10  $\mu$ l de cada una de las 2 soluciones en metanol que contengan (A) 5 mg de la sustancia de prueba por ml y (B) 5 mg de oxitocina RS por ml. Después de retirar la placa de la cámara cromatográfica, dejar que se seque completamente en una corriente de aire fresco. Rociar con ninhidrina. Calentar la placa a 140° C durante unos pocos minutos. Examinar el cromatograma a la luz del día.

La mancha principal obtenida con la solución A debe corresponder en posición, apariencia e intensidad a la obtenida con la solución B.

D. El espectro de absorción de una solución de 0.30 mg/ml, cuando se observa entre 240 y 330 nm, presenta un máximo de aproximadamente 275 nm;

La absorbancia específica (A 1cm 1%) es 14 a 16, calculada con referencia a la sustancia anhidra y libre de ácido acético.

**Rotación óptica específica.** Utilizar una solución de 5.0 mg/ml y calcular con referencia a la sustancia anhidra y libre de ácido acético  $[\alpha]_D^{20} \text{ } ^\circ\text{C} = -24.0^\circ \text{ a } -28.0^\circ$

**Valor pH.** pH de una solución de 20 mg/ml en agua R libre de dióxido de carbono, 3.0-6.0.

**Agua.** Determinar según se describe en 2.8 Determinación de agua por el método Kart Fischer, Método A, utilizando aproximadamente 0.10 g de la sustancia; el contenido de agua no debe ser mayor de 50 mg/g.

**Contenido de ácido acético.** Determinar según se describe en 1.14.4 Cromatografía líquida de alta resolución, utilizando una columna de acero inoxidable (25 cm x 4.6 mm) empacada con octadecilsilil gel de sílice para cromatografía R (5  $\mu\text{m}$ )

**Utilizar las siguientes condiciones para elución en gradiente:**

Fase móvil A: Diluir 0.7 ml de ácido fosfórico (~1440 g/l) TS con 900 ml de agua purificada, ajustar el pH a 3.0 con hidróxido de sodio (~200 g/l) TS y diluir con agua purificada a 1.000 ml.

Fase móvil B: Metanol R.

Tiempo (min)	Fase móvil A: (% v/v)	Fase móvil B: (% v/v)	Comentarios
0 – 5	95	5	Isocrático
5 – 10	95 a 50	5 a 50	Gradiente lineal
10 – 20	50	50	Isocrático
20 – 22	50 a 95	50 a 5	Gradiente lineal
22 – 30	95	5	Reequilibrio isocrático

Preparar las siguientes soluciones.

Para la solución (1) disolver 15.0 mg de la sustancia que se va a examinar en una mezcla de 5 volúmenes de fase móvil B y 95 volúmenes de fase móvil A y diluir a 10.0 ml con la misma mezcla de las fases móviles.

Para la solución (2) preparar una solución de 0.10 g/l de ácido acético glacial R en una mezcla de 5 volúmenes de fase móvil B y 95 volúmenes de fase móvil A.

Operar con un nivel de flujo de 1,2 ml por minuto. Utilizar un detector ultravioleta a una longitud de onda de aproximadamente 210 nm

Inyectar alternadamente 10  $\mu\text{l}$  de cada una de las soluciones (1) y (2). En los cromatogramas obtenidos, el pico correspondiente al ácido acético tiene un tiempo de retención de 3-4 min. El valor de referencia presenta un incremento pronunciado posterior al comienzo del gradiente lineal que corresponde a la elución de la oxitocina de la columna. Calcular el contenido de ácido acético que no debe ser menos de 60 mg/g y no más de 100 mg/g.

**Sustancias relacionadas:** Realizar la prueba según se describe en 1.14.4 Cromatografía líquida de alta resolución, utilizando una columna de acero inoxidable (25 cm x 4.6 mm) empacada con octadecilsilil gel de sílice para cromatografía R (5  $\mu\text{m}$ ).

Utilizar las siguientes condiciones para elución en gradiente:

Fase móvil A: 15 volúmenes de acetonitrilo R, 15 volúmenes de buffer de fosfato y 70 volúmenes de agua purificada.

Fase móvil B: 70 volúmenes de acetonitrilo R, 15 volúmenes de buffer de fosfato y 15 volúmenes de agua purificada.

Preparar el buffer fosfato disolviendo 31.2 g de fosfato monobásico de sodio R en 1000 ml de agua purificada.

Tiempo (min)	Fase móvil A: (% v/v)	Fase móvil B: (% v/v)	Comentarios
0 – 5	100	0	Isocrático
5 – 20	100 a 94	0 a 6	Gradiente lineal
20 – 50	94 a 60	6 a 40	Gradiente lineal
50 – 51	60 a 100	40 a 0	Gradiente lineal
51-65	100	0	Reequilibrio isocrático

Preparar las siguientes soluciones utilizando la fase móvil A como diluyente. Para la solución (1) utilizar 0.50 mg de la sustancia de prueba por ml. Para la solución (2) diluir un volumen adecuado de la solución (1) para obtener una concentración equivalente a 5,0 µg de oxitocina por ml.

Para la prueba de idoneidad del sistema: preparar la solución (3) utilizando 3 ml de la solución (1) y 2 ml de ácido sulfúrico (10 g/l), calentar cuidadosamente en baño de agua hirviendo durante 20 minutos.

Operar con un nivel de flujo de 1,0 ml por minuto. Utilizar un detector ultravioleta a una longitud de onda de aproximadamente 220 nm

Mantener la temperatura de la columna a 40 °C.

Inyectar 50 µl de solución (3). La prueba no se considerará válida a menos que la resolución entre el pico debido a la oxitocina (tiempo de retención aproximado 25 minutos) y el pico con una retención relativa de aproximadamente 0.9 no sea menor a 1.4.

Inyectar alternadamente 50 µl de cada una de las soluciones (1) y (2).

En el cromatograma obtenido con la solución (1): el área de cualquier pico, además del principal, no debe ser mayor que 1,5 vez el área del pico principal obtenido con la solución (2) (1,5%).

La suma de las áreas de todos los picos, además del principal, no debe ser mayor que 5,0 veces el área del pico principal obtenido con la solución (2) (5%). Desechar cualquier pico con un área menor que 0,1 vez el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución (2) (0,1%).

### Ensayo

Puede aplicarse el método A o el método B.

A. Determinar por Cromatografía líquida de alta resolución según se describe en la prueba para sustancias relacionadas, con las siguientes modificaciones.

Preparar la solución (2) como se detalla a continuación: Disolver los contenidos de un vial de oxitocina RS en fase móvil A para obtener una concentración de 0.50 mg/ml.

Inyectar alternadamente 50 µl de cada una de las soluciones (1) y (2).

Calcular el contenido de oxitocina ( $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ ) del contenido declarado de  $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$  en oxitocina RS.

B. Disolver en suficiente agua purificada aproximadamente 30 mg pesados con exactitud para producir 100 ml. Medir la absorbancia de esta solución en una celda de 1 cm a aproximadamente 275 nm, y calcular el contenido de  $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ , utilizando el valor de absorptividad de 1.49 ( $A_{1cm}^{1\%} = 14.9$ ).

**Requisitos adicionales de la Oxitocina para su uso por vía parenteral**

Cumple con la monografía para "Preparaciones parenterales".

**Endotoxinas bacteriales.** Realizar la prueba como se describe en 3.4 Prueba para endotoxinas bacteriales.

No debe contener más de 300 IU de endotoxinas RS por mg.

## OXYTOCINUM INJECTIO INYECCION DE OXITOCINA

Propuesta preliminar para *The International Pharmacopoeia* (octubre 2007).

Por favor envíe cualquier comentario a Quality Assurance and Safety: Medicines, Medicines Policy and Standards, World Health Organization, 1211 Geneva 27  
Switzerland.

Fax: ++41 22 791 4730 o por e-mail a rabhouansm@who.int

**Descripción.** Líquido claro, incoloro.

**Categoría.** Estimulante uterino (Oxitócico).

**Almacenamiento.** La inyección de oxitocina se debe conservar protegida de la luz y se debe almacenar a una temperatura que oscile entre 2 y 8 °C.

**Etiquetado.** La etiqueta del envase debe especificar el contenido en IU por ml y el contenido del péptido oxitocina ( $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ ) en mg por ml. Asimismo, debe especificar la fuente animal si fuera un derivado natural, o especificar que es sintética.

**Información adicional.** Concentración en la Lista Modelo de medicamentos esenciales de la OMS actual:

10 IU por ml en ampolla de 1 ml.

La inyección de oxitocina se administra normalmente por vía intravenosa o intramuscular.

### REQUISITOS

La inyección de oxitocina cumple con la monografía para "Preparaciones parenterales".

**Definición:** La inyección de oxitocina es una solución estéril de oxitocina en un diluyente adecuado que no debe contener menos de 90,0 % y no más de 110,0% de la cantidad del péptido  $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$  declarada en la etiqueta.

### Pruebas de identidad

Puede aplicarse el método A o el método B.

A. Examinar los cromatogramas obtenidos en el ensayo. El pico principal en el cromatograma obtenido con la solución de prueba debe ser similar en tiempo de retención al pico principal en el cromatograma obtenido con la solución de referencia.

B. Realizar la prueba como se describe en 1.14.1 Cromatografía en placa fina, utilizando gel de sílice R5 como sustancia de revestimiento y una mezcla de 70 volúmenes de diclorometano R, 30 volúmenes de metanol R, 6 volúmenes de agua purificada y 1 volumen de ácido acético glacial R como fase móvil. Aplicar separadamente a la placa 20 µl de cada una de las siguientes dos soluciones.

Para la solución (A) secar por evaporación 10,0 ml de inyección de oxitocina a 30 °C bajo presión reducida (que no exceda 0,6 kPa o 5 mm de mercurio) y disolver el residuo en 1,0 ml de metanol R. Preparar la solución (B) en metanol R que contenga 165,0 µg/ml de oxitocina RS. Después de retirar la placa de la cámara cromatográfica, dejar que se seque completamente en una corriente de aire fresco. Agregar vapor de yodo a la placa y examinar a la luz del día.

La mancha principal obtenida con la solución A debe corresponder en posición, apariencia e intensidad a la obtenida con la solución B.

**Valor pH.** pH de la inyección, 3,0-5,0.

### Ensayo

Determinar según se describe en 1.14.4 Cromatografía líquida de alta resolución, utilizando una columna de acero inoxidable (25 cm x 4,6 mm) empacada con octadecilsilil gel de sílice para cromatografía R (5 µm)

Utilizar las siguientes condiciones para elución en gradiente:

Fase móvil A: 15 volúmenes de acetonitrilo R, 15 volúmenes de buffer de fosfato y 70 volúmenes de agua purificada.

Fase móvil B: 70 volúmenes de acetonitrilo R, 15 volúmenes de buffer de fosfato y 15 volúmenes de agua purificada.

Preparar el buffer de fosfato disolviendo 31,2 g de fosfato monobásico de sodio R en 1000 ml de agua purificada.

Tiempo (min)	Fase móvil A: (% v/v)	Fase móvil B: (% v/v)	Comentarios
0 – 5	100	0	Isocrático
5 – 20	100 a 94	0 a 6	Gradiente lineal
20 – 50	94 a 60	6 a 40	Gradiente lineal
50 – 51	60 a 100	40 a 0	Gradiente lineal
51 - 65	100	0	Reequilibrio isocrático

Utilizar las siguientes soluciones.

Para la solución (1) utilizar una inyección sin diluir.

Para la solución (2) disolver los contenidos de un vial de oxitocina RS en fase móvil A para obtener una concentración de 16,7 µg/ml.

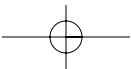
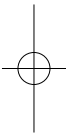
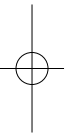
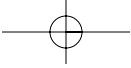
Operar con un nivel de flujo de 1,0 ml por minuto.

Utilizar un detector ultravioleta a una longitud de onda de aproximadamente 220 nm

Mantener la temperatura de la columna a 40 °C.

Inyectar alternadamente 50 µl de cada una de las soluciones (1) y (2).

Calcular el contenido de oxitocina ( $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ ) del contenido declarado de  $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$  en oxitocina RS.



# Publicación, Información y Eventos recientes

## GMP para medicamentos herbarios

La seguridad y calidad de las hierbas como materias primas y como productos terminados se ha convertido en una de las mayores preocupaciones de las autoridades sanitarias. Los requisitos y métodos para el control de calidad de los productos herbarios terminados son mucho más complejos que para los fármacos químicos. La calidad de las materias primas utilizadas también afecta la calidad del producto herbario terminado. El proceso de elaboración es una de las etapas clave en la cual se realiza el control de calidad, y las Buenas Prácticas de Fabricación (Good Manufacturing Practices, GMP, en sus siglas en inglés) son la herramienta más eficiente.

Como el control de GMP para medicamentos herbarios necesita reunir los requerimientos técnicos tanto de los fármacos químicos como de los herbarios, la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para medicamentos herbarios de la Organización Mundial de la Salud -*WHO Guideline on Good Manufacturing Practices (GMP) for herbal medicines*- combina ambas guías en una misma publicación.

**Referencia:** World Health Organization. *WHO Guideline on Good Manufacturing Practices (GMP) for herbal medicines*. Disponible en: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int) o en <http://www.who.int/medicines>

## Calidad de los antirretrovirales en los países africanos

En 2006, casi los dos tercios de las personas infectadas con el VIH vivían en el África sub-Sahariana. La provisión del tratamiento antirretroviral por las instituciones de salud tanto del sector público como del privado ha aumentado diez veces entre diciembre de 2003 y junio de 2006.

El primer requisito de cualquier programa de tratamiento es la disponibilidad de los antirretrovirales de calidad, seguridad y eficacia aceptables. Los antirretrovirales elaborados por debajo de los estándares establecidos de calidad pueden provocar fallo terapéutico, desarrollo de resistencia al fármaco y reacciones adversas o tóxicas.

La OMS, en colaboración con las autoridades reguladoras de Camerún, la República Democrática del Congo, Kenia, Nigeria, la República Unida de Tanzania, Uganda y Zambia, publicó "*A survey of the quality of antiretroviral medicines circulating in selected African countries*", sobre la calidad de los medicamentos antirretrovirales que circulan en los mencionados países africanos.

**Referencia:** World Health Organization. *A survey of the quality of antiretroviral medicines circulating in selected African countries*. Disponible en: [prequallaboratories@who.int](mailto:prequallaboratories@who.int) o en <http://www.who.int/medicines>.

## El Viaje de la Salud

El Viaje de la Salud (Health Journey) es una metodología de participación simple y útil para comprender las experiencias de las personas infectadas con el VIH en su intento de acceder y utilizar servicios de salud y otros servicios de apoyo. Proporciona un punto de partida para la planificación y la monitorización del compromiso de la comunidad y la provisión de servicios de salud y apoyo centralizados en la comunidad. Se ha diseñado pensando en personas, grupos y organizaciones que trabajan en el cuidado y apoyo del VIH, pero puede ser fácilmente adaptado a otros propósitos, tanto dentro como fuera del campo del VIH. Los resultados de la metodología ya han contribuido a mejorar la coordinación de los servicios de salud y apoyo comunitarios para las personas con VIH y a la disminución del estigma y la discriminación en diversos entornos, en

el Caribe, Zambia, Uganda, Myanmar y China.

La Parte 1 del viaje de la salud explica qué es un viaje de salud y quién puede utilizar esta metodología.

La Parte 2 explica cómo instalar y utilizar la metodología; y

La Parte 3 proporciona cinco ejemplos diferentes de talleres del viaje de la salud, cuáles fueron sus resultados y una lista de recursos útiles.

**Referencia:** International HIV/AIDS Alliance. The Health Journey - *Understanding the dimensions of care and treatment for people with HIV: a community-centred methodology*. Copias impresas disponibles a pedido en: [publications@aidsalliance.org](mailto:publications@aidsalliance.org) y en <http://www.aidsalliance.org>

## Guía de derechos humanos para compañías farmacéuticas

El Relator Especial de las NU sobre el derecho de las personas al más alto estándar de salud física y mental alcanzable ha editado un borrador para consulta pública Guía de Derechos Humanos para Compañías Farmacéuticas (Human Rights Guidelines for Pharmaceutical Companies) en relación con el Acceso a Medicamentos.

El Acceso a Medicamentos es la característica central del derecho al más alto estándar de salud alcanzable. Los Estados son los principales responsables de mejorar el acceso a los medicamentos, como se expresa en el informe de expertos de la Asamblea General de las Naciones Unidas del pasado año (13 de septiembre de 2006, A/61/338). El Relator Especial solicita información de manera rutinaria a los Gobiernos acerca de sus políticas nacionales de medicamentos y los planes para su implementación. Las compañías farmacéuticas tienen un profundo impacto, ya sea positivo como negativo, sobre la capacidad del Gobierno para identificar correctamente el más alto estándar de salud alcanzable. Es el momento de identificar qué compañías far-

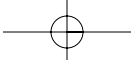
macéuticas deberían poner en práctica los derechos humanos en medicina.

**Referencia:** Draft Guidelines, y otras iniciativas del Relator Especial en [www2.essex.ac.uk/human\\_rights\\_centre/rth/](http://www2.essex.ac.uk/human_rights_centre/rth/) y en <http://www.ohchr.org/english/issues/health/right/index.htm>

## Informe de precios de ARV de la OMS

El nuevo resumen del informe realizado por la Organización Mundial de la Salud y AMDS, WHO/AMDS Global Price Reporting Mechanism (GPRM) confirma que los precios promedio de los antirretrovirales (ARVs) más comúnmente prescritos en asociaciones de dosis fijas (estavudina 30 mg + lamivudina 150 mg + nevirapina 200 mg) continúan en descenso durante el periodo desde enero hasta junio de 2007. Ahora se pueden adquirir por menos de US\$ 100 por paciente/año, (pppy, per patient per year) con un precio promedio de US\$ 77 en países de bajos ingresos y de US\$ 99 en países de medianos ingresos. La misma tendencia se ha venido observando con los ARVs para niños. Sin embargo, los costos de la solución oral para niños pequeños y niños mayores siguen siendo altos. Por ejemplo, el costo promedio del régimen más prescrito con solución oral (zidovudina 10 mg/ml + lamivudina 10 mg/ml + nevirapina 10 mg/ml) para un niño de 5 kg. de peso es ahora de US\$ 174 (pppy) en los países de bajos ingresos y de US\$ 235 (pppy) en los países de medianos ingresos.

**Referencia:** World Health Organization. AMDS summary Report en <http://www.who.int/hiv/amds/GPRMsummaryJuly2007.pdf>



## International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

Notice is hereby given that, in accordance with article 3 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances, the names given in the list on the following pages are under consideration by the World Health Organization as Proposed International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Proposed International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–96) and Recommended (1–57) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 12, 2007* (available in CD-ROM only). The statements indicating action and use are based largely on information supplied by the manufacturer. This information is merely meant to provide an indication of the potential use of new substances at the time they are accorded Proposed International Nonproprietary Names. WHO is not in a position either to uphold these statements or to comment on the efficacy of the action claimed. Because of their provisional nature, these descriptors will neither be revised nor included in the Cumulative Lists of INNs.

## Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

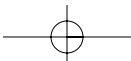
Il est notifié que, conformément aux dispositions de l'article 3 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques les dénominations ci-dessous sont mises à l'étude par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales proposées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI proposées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–96) et recommandées (1–57) dans la *Liste récapitulative No. 12, 2007* (disponible sur CD-ROM seulement). Les mentions indiquant les propriétés et les indications des substances sont fondées sur les renseignements communiqués par le fabricant. Elles ne visent qu'à donner une idée de l'utilisation potentielle des nouvelles substances au moment où elles sont l'objet de propositions de DCI. L'OMS n'est pas en mesure de confirmer ces déclarations ni de faire de commentaires sur l'efficacité du mode d'action ainsi décrit. En raison de leur caractère provisoire, ces informations ne figureront pas dans les listes récapitulatives de DCI.

## Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

De conformidad con lo que dispone el párrafo 3 del "Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas", se comunica por el presente anuncio que las denominaciones detalladas en las páginas siguientes están sometidas a estudio por la Organización Mundial de La Salud como Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas. La inclusión de una denominación en las listas de las DCI Propuestas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–96) y Recomendadas (1–57) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 12, 2007* (disponible sólo en CD-ROM). Las indicaciones sobre acción y uso que aparecen se basan principalmente en la información facilitada por los fabricantes. Esta información tiene por objeto dar una idea únicamente de las posibilidades de aplicación de las nuevas sustancias a las que se asigna una DCI Propuesta. La OMS no está facultada para respaldar esas indicaciones ni para formular comentarios sobre la eficacia de la acción que se atribuye al producto. Debido a su carácter provisional, esos datos descriptivos no deben incluirse en las listas recapitulativas de DCI.



Denominación Común

Internacional Recomendada: Lista 98

Información OMS de Medicamentos Vol. 21, N° 4, 2007

**Proposed International Nonproprietary Names: List 98**

Comments on, or formal objections to, the proposed names may be forwarded by any person to the INN Programme of the World Health Organization within four months of the date of their publication in *WHO Drug Information*, i.e., for **List 98**

**Proposed INN not later than 1<sup>st</sup> May 2008.**

**Publication date:** 1<sup>st</sup> January 2008

**Dénominations communes internationales proposées: Liste 98**

Des observations ou des objections formelles à l'égard des dénominations proposées peuvent être adressées par toute personne au Programme des Dénominations communes internationales de l'Organisation mondiale de la Santé dans un délai de quatre mois à compter de la date de leur publication dans *WHO Drug Information*, c'est à dire pour la **Liste 98 de DCI Proposées le 1<sup>er</sup> mai 2008 au plus tard.**

**Date de publication:** 1<sup>er</sup> janvier 2008

**Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas: Lista 98**

Cualquier persona puede dirigir observaciones u objeciones respecto de las denominaciones propuestas, al Programa de Denominaciones Comunes Internacionales de la Organización Mundial de la Salud, en un plazo de cuatro meses, contados desde la fecha de su publicación en *WHO Drug Information*, es decir, para **la Lista 98 de DCI Propuestas el 1 de Mayo de 2008 a más tardar.**

**Fecha de publicación:** 1 de Enero de 2008

*Proposed INN  
(Latin, English, French, Spanish)*

*Chemical name or description: Action and use: Molecular formula  
Chemical Abstracts Service (CAS) registry number: Graphic formula*

*DCI Proposée*

*Nom chimique ou description: Propriétés et indications: Formule brute  
Numéro dans le registre du CAS: Formule développée*

*DCI Propuesta*

*Nombre químico o descripción: Acción y uso: Fórmula molecular  
Número de registro del CAS: Fórmula desarrollada*

**adipioplomum**

adipioplom

7-[[2-(3-fluoropyridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]-2-methyl-8-propyl[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine  
*sedative, hypnotic*

adipioplom

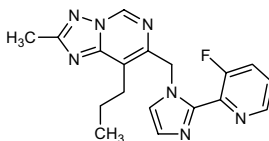
7-[[2-(3-fluoropyridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl]-2-méthyl-8-propyl[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine  
*sédative, hypnotique*

adipioplón

7-[[2-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-2-metil-8-propil[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina  
*sedante, hipnótico*

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>7</sub>

840486-93-3





Denominación Común  
Internacional Recomendada: Lista 98

Información OMS de Medicamentos Vol. 21, N° 4, 2007

alacizumab pégol immunoglobuline fragment di-Fab', anti-[*Homo sapiens* VEGFR2 (récepteur 2 du facteur de croissance endothélial vasculaire, KDR, récepteur à domaine insert kinase, FLK1, CD309)] anticorps monoclonal di-Fab' humanisé pégylé CDP791 (or g165 DFM-PEG); VH-gamma1CH1 [VH humanisé (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [8.8.10] -*Homo sapiens* IGHG1\*01 CH1-charnière (charnière PPCP12-15>AA)] (220-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [6.3.9] -*Homo sapiens* IGKC\*01]; dimère (226-bis-[maléimide-PEG (polyéthylène glycol) 20 kDa]-226")  
*antineoplasique*

alacizumab pegol immunoglobulina fragmento di-Fab', anti-[*Homo sapiens* VEGFR2 (receptor 2 del factor vascular de crecimiento endotelial, KDR, receptor con dominio inserto kinasa, FLK1, CD309)] anticuerpo monoclonal di-Fab' humanizado pegilado CDP791 (o g165 DFM-PEG); VH-gamma1CH1 [VH humanizado (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [8.8.10] -*Homo sapiens* IGHG1\*01 CH1-región bisagra (región bisagra PPCP12-15>AA)] (220-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [6.3.9] -*Homo sapiens* IGKC\*01]; dímero (226-bis-[maleimida-PEG (polietileno glicol) 20 kDa]-226")  
*antineoplásico*

934216-54-3

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	SYGMSWVRQA	PGKLEWVAT	50
ITSGGSYTY	VDSVGRFTI	SRDNAKNTLY	LQMNSLRAD	TAVVYCVRI	100
EDALDYWGQ	TLVTSSAST	KGPSVPLAP	SSKSTSGGTA	ALGCLVKDYF	150
PEPVTWSNS	GALTSGVHTF	PAVLQSSGLY	SLSSVTVVPS	SSLGTQTYIC	200
NVNHKPSNTK	VDKKVEPKSC	DKHTCAA			228

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS	LSASVGRVT	ITCRASQDIA	GSLNWLQOKP	GKAIKRLIYA	50
TSSLDSEVPS	RFGSRSRGS	YTLTISSLQP	EDFATYYCLQ	YGSFPPTFGQ	100
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSK	STYSLSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN	RGEC				214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
C22 - C96; C144 - C200; C220 and light chain C214

Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación  
Heavy chain residue C226 is the site of PEG attachment.

**aleplasininum**  
aleplasinin

2-{1-[(4-*tert*-butylphenyl)methyl]-5-(3-methylphenyl)-1*H*-indol-3-yl]-2-oxoacetic acid  
*inhibitor of plasminogen activator inhibitor-type 1*

aléplasinine

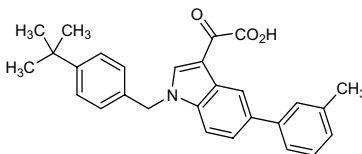
acide [1-[(4-(1,1-diméthyléthyl)phényl)méthyl]-5-(3-méthylphényl)-1*H*-indol-3-yl]oxoacétique  
*inhibiteur de l'inhibiteur de type 1 de l'activateur du plasminogène*

aleplasinina

ácido 2-{1-[(4-*terc*-butilfenil)metil]-5-(3-metilfenil)-1*H*-indol-3-il}-2-oxoacético  
*inhibidor del inhibidor tipo1 del activador de plasminógeno*

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>

481629-87-2

**almorexantum**  
almorexant*(2R)*-2-[[*(1S)*]-6,7-diméthoxy-1-{2-[4-(trifluorométhyl)phényl]éthyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(*1H*)-yl]-*N*-méthyl-2-phénylacétamide  
*orexin-receptor antagonist*

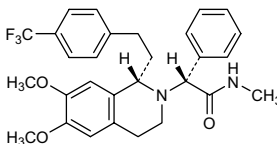
almorexant

*(2R)*-1-[[*(1S)*]-6,7-diméthoxy-1-{2-[4-(trifluorométhyl)phényl]éthyl}-3,4-dihydroisoquinoléin-2(*1H*)-yl]-*N*-méthyl-2-phénylacétamide  
*antagoniste du récepteur de l'orexine*

almorexant

*(2R)*-2-[[*(1S)*]-6,7-dimetoxi-1-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-il]-*N*-metil-2-fenilacetamida  
*antagonista del receptor de la orexina*C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

871224-64-5

**amolimogenum bepiplasmidum\***  
amolimogene bepiplasmidplasmid DNA vector expressing a hybrid peptide consisting of a 25 amino acid targeting signal sequence fused to the N-terminus of a 236 amino acid peptide derived from fragments of the E6 and E7 genes from HPV types 16 and 18, driven by a cytomegalovirus promoter  
*immunomodulator, immunostimulant*

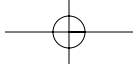
amolimogène bépiplasmide

vecteur constitué d'ADN plasmidique exprimant un peptide hybride composé d'une séquence signal de 25 résidus fusionnée à l'acide aminé *N*-terminal d'un peptide de 236 résidus constitué de fragments du produit des gènes E6 et E7 du Papillomavirus humain de type 16 et 18 sous contrôle d'un promoteur de cytomégalo virus  
*immunomodulateur, immunostimulant*

amolimogén bepiplásmido

vector formado por DNA de plásmido que expresa un péptido híbrido que consiste en una secuencia señal de 25 aminoácidos unida al extremo *N*-terminal de un péptido de 236 aminoácidos constituido por fragmentos del producto de los genes E6 y E7 del Papillomavirus humano tipos 16 y 18, controlado por un promotor de cytomegalovirus  
*immunomodulador, immunoestimulante*

870524-46-2



Denominación Común  
Internacional Recomendada: Lista 98

Información OMS de Medicamentos Vol. 21, N° 4, 2007

**amsilarotenum**

amsilarotene

4-[3,5-bis(trimethylsilyl)benzamido]benzoic acid  
*antineoplastique*

amsilarotène

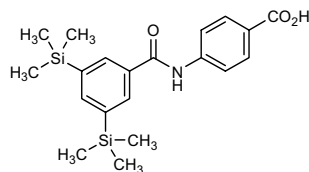
acide 4-[[3,5-bis(triméthylsilyl)benzoyl]amino]benzoïque  
*antineoplasique*

amsilaroteno

ácido 4-[[3,5-bis(trimetilsiil)benzoil]amino]benzoico  
*antineoplásico*

$C_{20}H_{27}NO_3Si_2$

125973-56-0



**anacetrapibum**

anacetrapib

(4*S*,5*R*)-5-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-[4'-fluoro-2'-methoxy-5'-(propan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-4-methyl-1,3-oxazolidin-2-one  
*antihyperlipidaemic*

anacétrapib

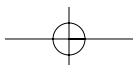
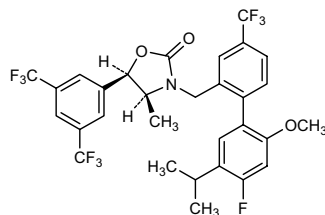
(4*S*,5*R*)-5-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-3-[[4'-fluoro-2'-méthoxy-5'-(1-méthyléthyl)-4-(trifluorométhyl)biphényl-2-yl]méthyl]-4-méthylloxazolidin-2-one  
*antihyperlipémiant*

anacetrapib

(4*S*,5*R*)-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[4'-fluoro-2'-metoxi-5'-(propan-2-il)-4-(trifluorometil)bifenil-2-il]metil]-4-metiloxazolidin-2-ona  
*antihiperlipémico*

$C_{30}H_{25}F_{10}NO_3$

875446-37-0



**anrukinzumabum\***  
anrukinzumab

immunoglobuline G1, anti-[*Homo sapiens* interleukine 13 (IL13)] anticorps monoclonal humanisé IMA-638; chaîne lourde gamma1 [VH humanisé (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [8.7.12] - *Homo sapiens* IGHG1\*03, 97R>K (CH1 120), 117L>A (CH2 1.3), 120G>A (CH2 1)] (221-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [10.3.9] -*Homo sapiens* IGKC\*01]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure  
*immunomodulateur*

## anrukinzumab

immunoglobulina G1, anti-[*Homo sapiens* interleukina 13 (IL13)] anticuerpo monoclonal humanizado IMA-638; cadena pesada gamma1 [VH humanizada (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [8.7.12] - *Homo sapiens* IGHG1\*03, 97R>K (CH1 120), 117L>A (CH2 1.3), 120G>A (CH2 1)] (221-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [10.3.9] -*Homo sapiens* IGKC\*01]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro  
*immunomodulador*

## anrukinzumab

immunoglobulin G1, anti-[*Homo sapiens* interleukin 13 (IL13)] humanized monoclonal IMA-638; gamma1 heavy chain [humanized VH (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [8.7.12] -*Homo sapiens* IGHG1\*03, 97R>K (CH1 120), 117L>A (CH2 1.3), 120G>A (CH2 1)] (221-218')-disulfide with kappa light chain [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [10.3.9] -*Homo sapiens* IGKC\*01]; (227-227'':230-230'')-bisdisulfide dimer  
*immunomodulator*

C<sub>6452</sub>H<sub>9954</sub>N<sub>1714</sub>O<sub>2024</sub>S<sub>46</sub>

910649-32-0

Heavy chain  $\gamma$ 1 / Chaîne lourde  $\gamma$ 1 / Cadena pesada  $\gamma$ 1

EVQLVESGGG LVQPFGSLRL SCAASGFTPI SYAMSWVRQA PGKGLEWVAS 50  
ISSGGNTYYP DSVKGRFTIS RDNAKNSLYL QMNSLRAEDT AVYYCARLDG 100  
YYFGFAYWQG GTLTVTSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150  
FPEPVTVSWN SGALTSQVHT FPAVLQSSGL YSLSSVTVTP SSSLGTQTYI 200  
CINVNHKPSNT KVDKVKPEKS CDKTHCTCPP PAPEALGAPS VFLFPPKPKD 250  
TLMISRTPEV TCVVVDVSHS DPEVKFNWVY DGVEVHNAKT KPREEQYNS 300  
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350  
TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFVPSDIAV EWESNGQPEN NYKTPPPVLD 400  
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSMH EALHNYTQK SLSLSPGK 448

Light chain  $\kappa$  / Chaîne légère  $\kappa$  / Cadena ligera  $\kappa$ 

DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCKASEVD NYGKSLMHVY QQKPGKAPKL 50'  
LIYRASNLDS GVPSTRFSGSG SGTDFLTLS SLPEDFATY YCQQSNEDPW 100'  
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVE IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV 150'  
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLT STLTLSKADY EKHKVYACEV 200'  
THQGLSSPVT KSFNRGEC 218'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

22-95 22"-95" 23'-92' 23"-92" 138'-198" 138"-198" 145-201 145"-201"  
218'-221 218"-221" 227-227" 230-230" 262-322 262"-322" 368-426 368"-426"

**baminerceptum\***  
baminercept

human tumor necrosis factor receptor superfamily member 3 (lymphotoxin- $\beta$  receptor, TNF C receptor)-(2-195)-peptide (fragment of extracellular domain) fusion protein with human immunoglobulin heavy constant  $\gamma$ 1 chain Fc fragment [227 residues, hinge (195-205) des-(1-4),C5>V, CH2 (206-315), CH3 (316-421) des-K<sup>107</sup>]  
*immunomodulator*

bamincercept  
membre 3 de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale humain (récepteur de la lymphotoxine- $\beta$  ou récepteur du TNF C)-(2-195)-peptide (fragment du domaine extracellulaire) protéine de fusion avec le fragment Fc de la chaîne lourde constante  $\gamma$ 1 de l'immunoglobuline humaine [227 résidues, dés-(1-4)-[C5>V]charnière (195-205), CH2 (206-315), des-K<sup>107</sup>-CH3 (316-421)]

*immunomodulateur*

bamincercept  
miembro 3 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral humano (receptor de la linfotoxina- $\beta$  o receptor del TNF C)-(2-195)-péptido (fragmento del dominio extracelular) proteína de fusión con el fragmento Fc de la cadena pesada constante  $\gamma$ 1 de la inmunoglobulina humana [227 restos, des(14)-[C5>V]bisagra (195-205), CH2 (206-315), desK107-CH3 (316-421)]

*inmunomodulador*

C<sub>4074</sub>H<sub>6282</sub>N<sub>1134</sub>O<sub>1274</sub>S<sub>68</sub>

909110-25-4

Monomer / Monomère / Monómero

AVPPYASENQ	TCRDQEKEY	EPQHRICCSR	CPPGTIVSAK	CSRIRDVCA	50
TCAENSYNETH	WNYLTICQLC	RPCDPVMGLE	EIAFCTSKRK	TQCRCPGMF	100
CAAWALECTH	CELLSDCFFG	TEAELKDEVG	KGNHCVPECK	AGHFQNTSSP	150
SARCQPHTRC	ENQGLVEAAP	GTAQSDTTCR	NFLEPLPEEM	SGTMVDKTHT	200
CPFCPAPELL	GGPSVELPPP	KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF	250
NWYVDQVEVH	NAKTKRREEQ	YNSTYRVVSV	LTVLHQDNLN	GKEYKCKVSN	300
KALPAPIEKT	ISKAKGQPRE	PQVYTLPPSR	DELTKNQVSL	TCLVKGKFPV	350
DIAVEWESNG	QPENNYKTFP	PVLDSGSPF	LYSKLTVDKS	RWQQGNVFSK	400
SVMHEALHNNH	YTQKSLSLSP	G			421

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
12-27 12'-27' 28-41 28'-41' 31-49 31'-49' 52-67 52'-67' 70-85  
70'-85' 73-93 73'-93' 95-101 95'-101' 108-117 108'-117' 111-136 111'-136'  
139-154 139'-154' 201-201' 204-204' 236-296 236'-296' 342-400 342'-400'

Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación  
Asn-9 Asn-9' Asn-146 Asn-146' Asn-272 Thr-272'

**bentamapimodum**  
bentamapimod

2-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-[2-({4-[(morpholin-4-yl)methyl]phenyl}=methoxy)pyrimidin-4-yl]acetonitrile  
*immunomodulador*

bentamapimod

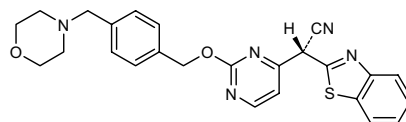
(benzothiazol-2-yl)[2-({4-[(morpholin-4-yl)méthyl]phényl}=méthoxy)pyrimidin-4-yl]acétonitrile  
*immunomodulateur*

bentamapimod

2-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[2-({4-[(morfolin-4-il)metil]fenil}=metoxi)pirimidin-4-il]acetónitrilo  
*inmunomodulador*

C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S

848344-36-5



and enantiomer  
et énantiomère  
y enantiómero

**berubicinum**  
berubicin

(8*S*,10*S*)-10-[(3-amino-4-*O*-benzyl-2,3,6-trideoxy- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-8-(2-hydroxyacetyl)-1-methoxy-7,8,9,10-tetrahydrotetracene-5,12-dione  
*antineoplastic antibiotic*

## bérubicine

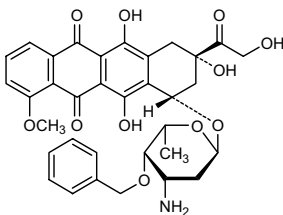
(8*S*,10*S*)-10-[(3-amino-4-*O*-benzyl-2,3,6-tridéoxy- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tétrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacétyl)-1-méthoxytétracène-5,12-dione  
*antibiotique antinéoplasique*

## berubicina

(8*S*,10*S*)-10-[(3-amino-4-*O*-benzil-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-metoxi-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona  
*antibiótico antineoplásico*

C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>11</sub>

677017-23-1

**besifloxacinum**

## besifloxacin

7-[(3*R*)-3-aminoazepan-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid  
*antibacterial*

## bésifloxacine

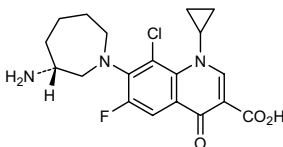
(+)-acide 7-[(3*R*)-3-aminohexahydro-1*H*-azépin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique  
*antibactérien*

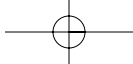
## besifloxacina

ácido 7-[(3*R*)-3-aminoazepan-1-il]-1-ciclopropil-8-cloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico  
*antibacteriano*

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

141388-76-3





Denominación Común  
Internacional Recomendada: Lista 98

Información OMS de Medicamentos Vol. 21, N° 4, 2007

**betrixabanum**

betrixaban

*N*-(5-chloropyridin-2-yl)-2-[4-(*N,N*-dimethylcarbamimidoyl)=  
benzamido]-5-methoxybenzamide  
*blood coagulation factor Xa inhibitor*

bérixaban

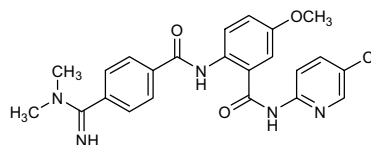
*N*-(5-chloropyridin-2-yl)-2-({4-[(diméthylamino)iminométhyl]benzoyl}=  
amino)-5-méthoxybenzamide  
*inhibiteur du facteur Xa de coagulation sanguine*

betrixabán

*N*-(5-cloropiridin-2-il)-2-[4-(*N,N*-dimetilcarbamimidoil)benzamido]-  
5-metoxibenzamida  
*inhibidor del factor Xa de coagulación sanguínea*

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

330942-05-7



**briobaceptum\***

briobacept

aspartyl[1-valine,20-asparagine,27-proline](human tumor necrosis  
factor receptor superfamily member 13C (BAFF receptor, BlyS  
receptor 3 or CD268 antigen)-(1-71)-peptidyl (part of the extracellular  
domain))valyl(human immunoglobulin G1 Fc fragment, *Homo  
sapiens*IGHG1-(104-329)-peptide) (79-79':82-82')-bisdisulfide dimer  
*immunomodulator*

briobacept

aspartyl[1-valine,20-asparagine,27-proline](membre 13C de la  
superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale humain  
(récepteur du BAFF, récepteur 3 du BlyS ou antigène CD268)-(1-  
71)-peptidyl (fragment du domaine extracellulaire))valyl(fragment Fc  
de l'immunoglobuline G1 humaine, *Homo sapiens*IGHG1-(104-329)-  
peptide) (79-79':82-82')-bisdisulfure du dimère  
*immunomodulateur*

briobacept

aspartil[1-valina,20-asparagina,27-prolina](miembro 13C de la  
superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral humano  
(receptor del BAFF, receptor 3 del BlyS o antígeno CD268)-(1-71)-  
peptidil (fragmento del dominio extracelular))valil(fragmento Fc de la  
inmunoglobulina G1 humana, *Homo sapiens*IGHG1-(104-329)-  
péptido) (79-79':82-82')-bisdisulfuro del dímero  
*immunomodulador*

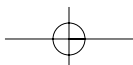
C<sub>2910</sub>H<sub>4542</sub>N<sub>814</sub>O<sub>878</sub>S<sub>24</sub>

869881-54-9

Monomer / Monomère / Monómero

DVRRGPRSLR GRDAPAPTPC NPAECFDPLV RHCVACGLLR TPRPKPAGAS 50  
SPAPRTALQP QESVGAGAGE AAVDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 100  
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 150  
STYRVVSVLT VLNQDNLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 200  
VYTLPPSRDE LTRNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV 250  
LDSGDSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSQSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG 249

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
20-33 20'-33' 25-36 25'-36' 79-79' 82-82' 114-174 114'-174' 220-278 220'-278<sup>1</sup>



**cabazitaxelum**

cabazitaxel

1-hydroxy-7β,10β-dimethoxy-9-oxo-5β,20-epoxytax-11-ene-2α,4,13α-triyl 4-acetate 2-benzoate 13-[(2*R*,3*S*)-3-[[[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]-2-hydroxy-3-phenylpropanoate] antineoplastic

cabazitaxel

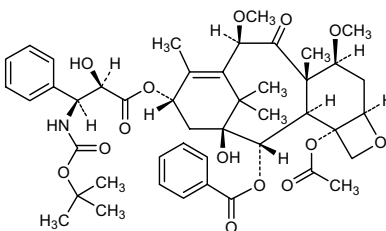
(-)-12b-acétate 12-benzoate et 9-[(2*R*,3*S*)-3-[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-2-hydroxy-3-phénylpropanoate] de (2*aR*,4*S*,4*aS*,6*R*,9*S*,11*S*,12*S*,12*aR*,12*bS*)-11-hydroxy-4,6-diméthoxy-4*a*,8,13,13-tétraméthyl-5-oxo-3,4,4*a*,5,6,9,10,11,12,12*a*-décahydro-7,11-méthano-1*H*-cyclodéca[3,4]benzo[1,2-*b*]oxète-9,12,12*b*(2*aH*)-triyle antinéoplasique

cabazitaxel

4-acetato 2-benzoato 13-[(2*R*,3*S*)-3-[[[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-2-hidroxiopropanoato] de 1-hidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-5β,20-epoxitax-11-eno-2α,4,13α-triilo antineoplásico

C<sub>45</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>14</sub>

183133-96-2

**cariprazinum**

cariprazine

3-(*trans*-4-{2-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]ethyl}cyclohexyl)-1,1-dimethylurea antipsychotic

cariprazine

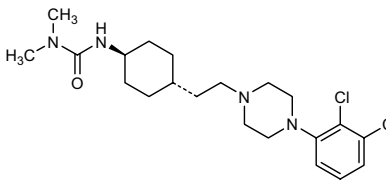
*N'*-(*trans*-4-{2-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]éthyl}cyclohexyl)-*N,N*-diméthylurée antipsychotique

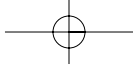
cariprazina

*N'*-(*trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]etil}ciclohexil)-*N,N*-dimetilurea antisicótico

C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O

839712-12-8





Denominación Común  
Internacional Recomendada: Lista 98

Información OMS de Medicamentos Vol. 21, N° 4, 2007

**carmegliptinum**

carmegliptin

(4S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-benzo[a]quinolizin-3-yl)-4-(fluoromethyl)pyrrolidin-2-one  
*hypoglycaemic*

carmégliptine

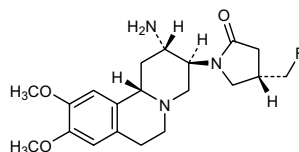
(4S)-1-[(2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-diméthoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinoléin-3-yl]-4-(fluorométhyl)pyrrolidin-2-one  
*hypoglycémiant*

carmegliptina

(4S)-1-((2S,3S,11bS)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-benzo[a]quinolizin-3-il)-4-(fluorometil)pirrolidin-2-ona  
*hipoglucemiante*

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

813452-18-5



**cobiprostonum**

cobiprostone

7-((2R,4aR,5R,7aR)-2-[(3S)-1,1-difluoro-3-methylpentyl]-2-hydroxy-6-oxooctahydrocyclopenta[b]pyran-5-yl)heptanoic acid  
*prostaglandin derivative*

cobiprostone

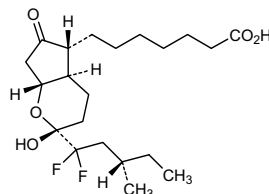
acide 7-((2R,4aR,5R,7aR)-2-[(3S)-1,1-difluoro-3-méthylpentil]-2-hydroxy-6-oxooctahydrocyclopenta[b]pyran-5-yl)heptanoïque  
*dérivé des prostaglandines*

cobiprostona

ácido 7-((2R,4aR,5R,7aR)-2-[(3S)-1,1-difluoro-3-metilpentil]-2-hidroxi-6-oxooctahidrociclopenta[b]piran-5-il)heptanoico  
*derivado de prostaglandina*

C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

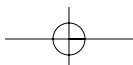
333963-42-1



**conestatum alfa**

conestat alfa

human plasma protease C1 inhibitor (C1 esterase inhibitor)  
(N,O-glycosylated recombinant protein expressed in the mammary gland of transgenic rabbits), glycoform  $\alpha$   
*enzyme inhibitor*



conestat alfa	inhibiteur de la protéase plasmatique C1 humain (inhibiteur de l'estérase C1) (protéine <i>N,O</i> -glycosylée recombinante exprimée dans la glande mammaire de lapines transgéniques), glycoforme $\alpha$ <i>inhibiteur enzymatique</i>
conestat alfa	inhibidor de la proteasa plasmática C1 humana (inhibidor de la esterasa C1) (proteína <i>N,O</i> -glicosilada recombinante expresada en glándula mamaria de coneja transgénica), glicofoma $\alpha$ <i>inhibidor enzimático</i>
	C <sub>2355</sub> H <sub>3745</sub> N <sub>613</sub> O <sub>728</sub> S <sub>17</sub> 80295-38-1
	<pre> NPNATSSSSQ DPESLQDRGE GKVATTVISK MLFVEPILEV SSLPTTNSTT 50 NSATKITANT TDEPTTQPTT EPTTQPTIQP TQPTTQLPTD SPTQPTTGSF 100 CPGVTLLCSD LESHSTEAVL GDALVDFSLK LYHAFSAMKK VETNMAFSFF 150 SIASLLTQVL LGAGENTKTN LESILSYPKD FVCFVHQALKG FTTKGVTSVVS 200 QTFHSPDLAI RDTFVNASTR LYSSSPRVLS NNSDANLELI NTWVAKNTMN 250 KTSRLDLSLF SDTRLVLLNA IYLSAKWKTJ FDPKKTMEP FHFKNVSVIKV 300 PMMNSKKIPV AHFIDQTLKA KVGQLQLSHH LSLVILVPQN LKHRLEDMEQ 350 ALSPSVFKAI MEKLEMSKFO PTLTLLPRIK VTTSQDMLS I MEKLEFFDFS 400 YDLNLCGLTE DFDLQVSAMQ HQTVLELTET GVEAAAASAI SVARTLLVFE 450 VQQPFLFVLW DQGHKFPVFM GRVYDFRA 478 </pre>
	Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro 101-406 108-183
	Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación Asn-3 Thr-26 Ser-42 Asn-47 Thr-49 Asn-59 Thr-61 Thr-66 Thr-70 Thr-74 Asn-216 Asn-231 Asn-250 Asn-330
dacetuzumabum*	
dacetuzumab	immunoglobulin G1, anti-[ <i>Homo sapiens</i> CD40 (TNF receptor superfamily member 5, TNFRSF5)] humanized monoclonal SGN-40 (or huS2C6); gamma1 heavy chain [humanized VH ( <i>Homo sapiens</i> FR/ <i>Mus musculus</i> CDR) [8.8.7] - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*03, 97R>K (CH1 120)] (217-219')-disulfide with kappa light chain [humanized V-KAPPA ( <i>Homo sapiens</i> FR/ <i>Mus musculus</i> CDR) [11.3.9] - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01]; (223-223":226-226")-bisdisulfide dimer <i>immunomodulator, antineoplastic</i>
dacétuzumab	immunoglobuline G1, anti-[ <i>Homo sapiens</i> CD40 (membre 5 de la superfamille des récepteurs du TNF, TNFRSF5)] anticorps monoclonal humanisé SGN-40 (ou huS2C6); chaîne lourde gamma1 [VH humanisé ( <i>Homo sapiens</i> FR/ <i>Mus musculus</i> CDR) [8.8.7] - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*03, 97R>K (CH1 120)] (217-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa [V-KAPPA humanisé ( <i>Homo sapiens</i> FR/ <i>Mus musculus</i> CDR) [11.3.9] - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01]; dimère (223-223":226-226")-bisdisulfure <i>immunomodulateur, antinéoplasique</i>
dacetuzumab	immunoglobulina G1, anti-[ <i>Homo sapiens</i> CD40 (miembro 5 de la superfamilia de receptores del TNF, TNFRSF5)] anticuerpo monoclonal humanizado SGN-40 (o huS2C6); cadena pesada gamma1 [VH humanizado ( <i>Homo sapiens</i> FR/ <i>Mus musculus</i> CDR) [8.8.7] - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*03, 97R>K (CH1 120)] (217-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa [V-KAPPA humanizada ( <i>Homo sapiens</i> FR/ <i>Mus musculus</i> CDR) [11.3.9] - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01]; dímero (223-223":226-226")-bisdisulfuro <i>immunomodulador, antineoplásico</i>

C<sub>6452</sub>H<sub>9964</sub>N<sub>1732</sub>O<sub>1998</sub>S<sub>42</sub>

880486-59-9

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada  
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYST GYIIHWVRA PGKGLEWVAR 50  
 VIPNAGGTSY NQPKGRFTL SVDNSKNTAY LQMSLRAED TAVYICAREG 100  
 IYWWGQGLV TVSSASTKGF SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP 150  
 VVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL GTQTYICNVN 200  
 HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI 250  
 SRTPVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNKTKPRE EQYNSTYRVV 300  
 SVLTVLHQDW LNGKEYCKV SNKALPAPIE KTISKARGQP REPQVYTLPP 350  
 SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS 400  
 FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKLSLS SPGK 444

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera  
 DIQMTQSPSS LSASVGRVIT ITCRSSQSLV HSNNGTFLHW YQQKPGKAPK 50'  
 LLIYTVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YFCSQTTHVP 100'  
 WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVL LNNFYPREAK 150'  
 VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKSTYSLS SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200'  
 VTHQGLSSPV TKSFNREGC 219'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
 22-96 22"-96" 23"-93" 23"-93" 139-199" 139"-199" 141-197 141"-197"  
 217-219" 217"-219" 223-223" 226-226" 258-318 258"-318" 364-422 364"-422"

**daporinadum**  
daporinad

(2E)-N-[4-(1-benzoylpiperidin-4-yl)butyl]-3-(pyridin-3-yl)prop-2-enamide  
*antineoplastica*

daporinad

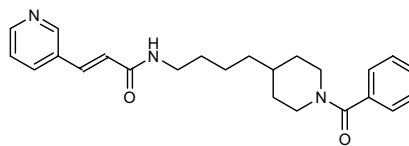
(2E)-N-[4-(1-benzoylpipéridin-4-yl)butyl]-3-(pyridin-3-yl)prop-2-énamide  
*antineoplasique*

daporinad

(2E)-N-[4-(1-benzoilpiperidin-4-il)butil]-3-(piridin-3-il)prop-2-enamida  
*antineoplásico*

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

201034-75-5



**darinaparsinum**  
darinaparsin

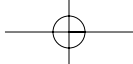
L-γ-glutamyl-S-(dimethylarsanyl)-L-cysteinylglycine  
*antineoplastica*

darinaparsine

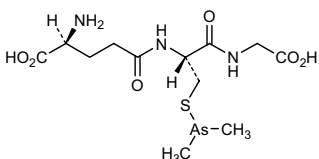
L-γ-glutamyl-S-(diméthylarsanyl)-L-cystéinylglycine  
*antineoplasique*

darinaparsina

L-γ-glutamil-S-(dimetilarsanil)-L-cisteinilglicina  
*antineoplásico*

C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>AsN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S

69819-86-9


**deforolimusum**  
 deforolimus

(1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2-  
 {(3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-9,27-  
 dihidroxio-10,21-dimetoxio-6,8,12,14,20,26-hexametil-1,5,11,28,29-  
 pentaoxo-  
 1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34*a*-  
 tetracosahidro-3*H*-23,27-epoxipirido[2,1-  
 c][1,4]oxaazaciclohentricosin-3-yl)propil]-2-metoxiciclohexil  
 dimetilfosfinato  
*antineoplástico*

déforolimus

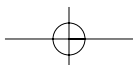
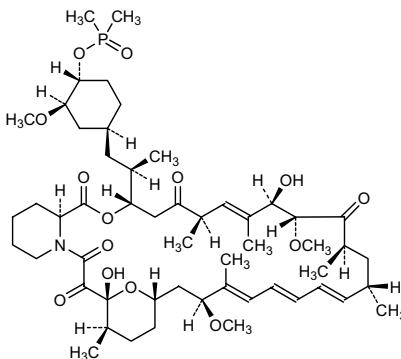
(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-  
 12-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-[(dimetilfosfinoyl)oxy]-  
 3-métoxiciclohexyl]-1-méthyléthyl]-1,18-dihydroxy-  
 19,30-diméthoxy-15,17,21,23,29,35-hexaméthyl-11,36-dioxa-  
 4-azatricyclo[30.3.1.0<sup>4,6</sup>]hexatriaconta-16,24,26,28-tétraène-  
 2,3,10,14,20-pentone  
*antineoplasique*

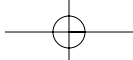
deforolimus

(1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2-  
 {(3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34*aS*)-9,27-  
 dihidroxio-10,21-dimetoxio-6,8,12,14,20,26-hexametil-1,5,11,28,29-  
 pentaoxo-  
 1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34*a*-  
 tetracosahidro-3*H*-23,27-epoxipirido[2,1-*c*][1,4]oxaazaciclohentricosin-  
 3-yl)propil]-2-metoxiciclohexil dimetilfosfinato  
*antineoplástico*

C<sub>53</sub>H<sub>84</sub>NO<sub>14</sub>P

572924-54-0





Denominación Común  
Internacional Recomendada: Lista 98

Información OMS de Medicamentos Vol. 21, N° 4, 2007

**dexneбивolum**

dexneбиволол

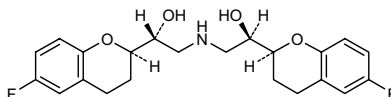
(1R)-2-((2R)-2-[(2S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-yl]-2-hidroxiethyl)amino)-1-[(2R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-yl]etanol  
*β-adrenoreceptor antagonist*

dexnébivolol

(1R,1'R)-1,1'-[(2R,2'S)-bis(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopyran-2-yl)]-2,2'-azanediöldiethanol  
*antagoniste β-adrénergique*

dexneбиволол

(1R)-2-((2R)-2-[(2S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-2-hidroxiethyl)amino)-1-[(2R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]etanol  
*antagonista del adrenoreceptor β*  
C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> 118457-15-1



**emricasanum**

emricasan

(3S)-3-((2S)-2-[N-(2-*tert*-butylphenyl)oxamoylamino]propanamido)-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)pentanoic acid  
*caspase inhibitor*

emricasan

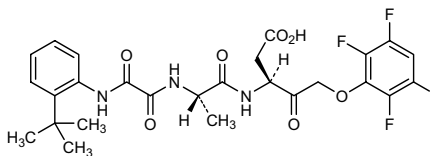
acide (3S)-3-(((2S)-2-(((2-(1,1-diméthyléthyl)phényl)amino)=oxoacétyl)amino]propanoyl)amino)-4-oxo-5-(2,3,5,6-tétrafluorophénoxy)pentanoïque  
*inhibiteur de la caspase*

emricasán

ácido (3S)-3-((2S)-2-[N-(2-*terc*-butilfenil)oxamoilamino]=propanamido)-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorofenoxi)pentanoico  
*inhibidor de la caspasa*

C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>

254750-02-2



**eribaxabanum**

eribaxaban

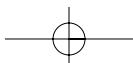
(2R,4R)-N<sup>1</sup>-(4-chlorophenyl)-N<sup>2</sup>-[2-fluoro-4-(2-oxopyridin-1(2H)-yl)phenyl]-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide  
*blood coagulation factor Xa inhibitor*

éribaxaban

(2R,4R)-N<sup>1</sup>-(4-clorophényl)-N<sup>2</sup>-[2-fluoro-4-(2-oxopyridin-1(2H)-yl)phényl]-4-méthoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide  
*inhibiteur du facteur Xa de coagulation sanguine*

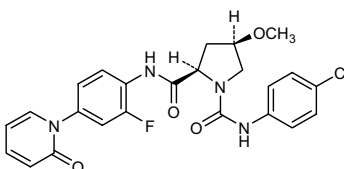
eribaxabán

(2R,4R)-N<sup>1</sup>-(4-clorofenil)-N<sup>2</sup>-[2-fluoro-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil]-4-metoxipirrolidina-1,2-dicarboxamida  
*inhibidor del factor Xa de coagulación sanguínea*



C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

536748-46-6

**ezatiostatum**  
ezatiostatethyl [(4S)-4-amino-5-ethoxy-5-oxopentanoil]-S-benzyl-L-cysteinyl-  
D-2-phenylglycinate  
*glutathione-S-transferase inhibitor*

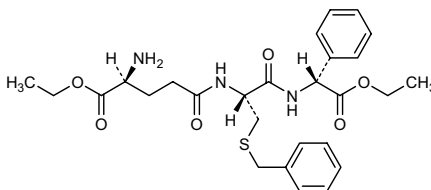
ézatiostat

(2R)-[(4S)-4-amino-5-éthoxy-5-oxopentanoil]-S-benzyl-L-cystéinyl-  
2-phénylglycinate d'éthyle  
*inhibiteur de la glutathione-S transférase*

ezatiostat

(2R)-[(4S)-4-amino-5-etoxi-5-oxopentanoil]-S-bencil-L-cisteinil-  
2-fenilglicinato de etilo  
*inhibidor de la glutation-S transferasa*C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S

168682-53-9

**fasobegronum**  
fasobegron4'-(2-([(2R)-2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino)ethyl)-  
3-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic acid  
*β<sub>3</sub>-adrenoreceptor agonists*

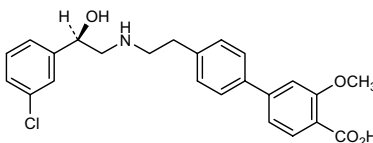
fasobégron

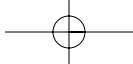
acide 4'-(2-([(2R)-2-(3-clorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino)éthyl)-  
3-méthoxybiphényle-4-carboxylique  
*agoniste β<sub>3</sub>-adrénergique*

fasobegrón

ácido 4'-(2-([(2R)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxietil]amino)etil)-[1,1'-bifenil]-  
3-metoxi-4-carboxílico  
*agonista del adrenoreceptor β<sub>3</sub>*C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>4</sub>

643094-49-9





Denominación Común  
Internacional Recomendada: Lista 98

Información OMS de Medicamentos Vol. 21, N° 4, 2007

**favipiravirum**

favipiravir

6-fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide  
*antiviral*

favipiravir

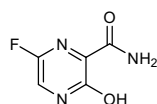
6-fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide  
*antiviral*

favipiravir

6-fluoro-3-hidroipirazina-2-carboxamida  
*antiviral*

C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

259793-96-9



**fermagatum**

fermagate

diiron(III) tetramagnesium carbonate dodecahydroxide—water (1/4)  
*phosphate binder*

fermagate

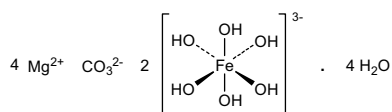
tétrahydrate de carbonate et bis[(OC-6-11)-hexahydroxyferrate(3<sup>-</sup>)]  
de tétramagnésium  
*ligand du phosphate*

fermagato

dodecahidróxidocarbonato de dihierro(III) y tetramagnesio—  
agua(1/4)  
*quelante de fosfato*

CH<sub>12</sub>Fe<sub>2</sub>Mg<sub>4</sub>O<sub>15</sub> · 4 H<sub>2</sub>O

119175-48-3



**flopristinum**

flopristin

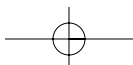
(3*R*,4*R*,5*E*,10*E*,12*E*,14*S*,16*R*,26*aR*)-16-fluoro-14-hydroxy-  
4,12-dimethyl-3-(propan-2-yl)-3,4,8,9,14,15,16,17,24,25,26,26*a*-  
dodecahydro-1*H*,7*H*,22*H*-21,18-azepopyrrolo=  
[2,1-*c*][1,8,4,19]dioxadiazacyclotetracosine-1,7,22-trione  
*antibacterial*

flopristine

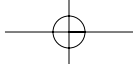
(3*R*,4*R*,5*E*,10*E*,12*E*,14*S*,16*R*,26*aR*)-16-fluoro-14-hydroxy-  
4,12-diméthyl-3-(1-méthyléthyl)-8,9,14,15,16,17,24,25,26,26*a*-  
décahydro-3*H*-21,18-nitrilo-1*H*,22*H*-pyrrolo=  
[2,1-*c*][1,8,4,19]dioxadiazacyclotétracosine-1,7,22(4*H*)-trione  
*antibacterial*

flopristina

(3*R*,4*R*,5*E*,10*E*,12*E*,14*S*,16*R*,26*aR*)-16-fluoro-14-hidroxi-  
4,12-dimetil-3-(propan-2-il)-3,4,8,9,14,15,16,17,24,25,26,26*a*-  
dodecahidro-1*H*,7*H*,22*H*-21,18-azepirrólo=  
[2,1-*c*][1,8,4,19]dioxadiazaciclótetracosina-1,7,22-triona  
*antibacteriano*





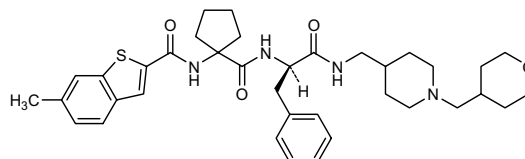


Denominación Común  
Internacional Recomendada: Lista 98

Información OMS de Medicamentos Vol. 21, N° 4, 2007

$C_{37}H_{48}N_4O_4S$

522664-63-7



**imegliminum**  
imeglimin

(4*R*)-6-(dimethylamino)-4-methyl-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-amina  
*hypoglycaemic*

iméglimine

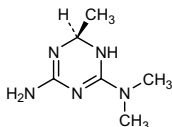
(+)-(6*R*)-1,6-dihidro-*N,N*,6-triméthyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine  
*hypoglycémiant*

imeglimina

(4*R*)-6-(dimetilamino)-4-metil-4,5-dihidro-1,3,5-triazin-2-amina  
*hipoglucemiante*

$C_6H_{13}N_5$

775351-65-0



**laromustinum**  
laromustine

2-(2-chloroethyl)-1,2-bis(methanesulfonyl)-  
*N*-methylhydrazinocarboxamide  
*antineoplastic*

laromustine

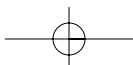
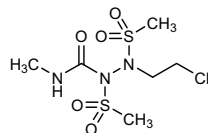
2'-(2-chloroéthyl)-*N*-méthyl-1',2'-  
bis(méthylsulfonyl)carbamohydrazide  
*antineoplasique*

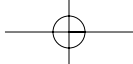
laromustina

2-(2-cloroetil)-1,2-bis(metanosulfonyl)-  
*N*-metilhidrazinacarboxamida  
*antineoplásico*

$C_6H_{14}ClN_3O_5S_2$

173424-77-6



**levonebivololum**

levonebivolol

(1S)-2-(((2S)-2-[(2R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-2-hidroxiethyl)amino)-1-[(2S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-yl]etanol

*β-adrenoreceptor antagonist*

lévonébivolol

(1S,1'S)-1,1'-[(2R,2'S)-bis(6-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopyran-2-yl)]-2,2'-azanediyldiétanol

*antagoniste β-adrénergique*

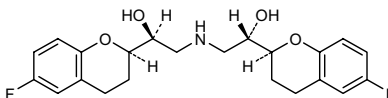
levonebivolol

(1S)-2-(((2S)-2-[(2R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]-2-hidroxiethyl)amino)-1-[(2S)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]etanol

*antagonista del adrenoreceptor β*

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>

118457-16-2

**linopristinum**

linopristin

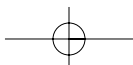
*N*-{[(6R,9S,10R,13S,15aS,22S,24aS)-22-[[4-(dimethylamino)phenyl]methyl]-6-ethyl-10,23-dimethyl-18-[(morpholin-4-yl)methyl]-5,8,12,15,21,24-hexaoxo-13-phenyl-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,15a,16,19,21,22,23,24,24a-docosahidropirido[2,1-*f*]pirrolo[2,1-*f*][1,4,7,10,13,16]=oxapentaazacyclonadecin-9-yl]-3-hidroxi piridina-2-carboxamida} *antibacteriale*

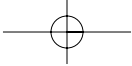
linopristine

(6R,9S,10R,13S,15aS,22S,24aS)-22-[[4-(dimethylamino)phenyl]methyl]-6-éthyl-9-[[[(3-hidroxi piridina-2-yl)carbonyl]amino]-10,23-diméthyl-18-[(morfolina-4-yl)méthyl]-13-phényl-1,2,3,6,7,9,10,13,14,16,19,22,23,24a-tétradécahidro-12H-pirido[2,1-*f*]pirrolo[2,1-*f*][1,4,7,10,13,16]oxapentaazacyclonadécine-5,8,12,15,21,24(15a*H*)-hexone} *antibactérien*

linopristina

*N*-{[(6R,9S,10R,13S,15aS,22S,24aS)-22-[[4-(dimetilamino)=fenil]metil]-6-etil-13-fenil-10,23-dimetil-18-[(morfolin-4-il)metil]-5,8,12,15,21,24-hexaoxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,15a,16,19,21,22,23,24,24a-docosahidropirido[2,1-*f*]pirrolo[2,1-*f*][1,4,7,10,13,16]=oxapentaazacyclonadecin-9-il]-3-hidroxi piridina-2-carboxamida} *antibacteriano*



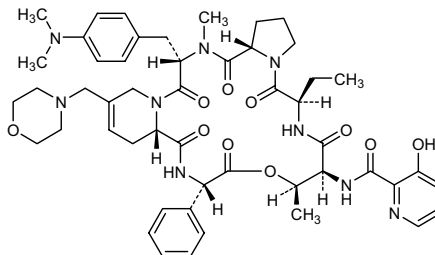


Denominación Común  
Internacional Recomendada: Lista 98

Información OMS de Medicamentos Vol. 21, N° 4, 2007

$C_{50}H_{63}N_9O_{10}$

325965-23-9



lucatumumabum\*  
lucatumumab

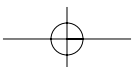
immunoglobulin G1, anti-[*Homo sapiens* CD40 (TNF receptor superfamily member 5, TNFRSF5)] human monoclonal antibody CHIR-12.12; gamma1 heavy chain [*Homo sapiens* VH [8.8.13] -IGHG1\*03 (CH1 S10>A), no C-terminal lysine] from clone CHIR-12.12 (223-219')-disulfide with kappa light chain [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV2-28-IGJK3\*01, K12>R) [11.3.9] -IGKC\*01] from clone CHIR-12.12; (229-229':232-232'')-bisdisulfide dimer *antineoplastico*

lucatumumab

immunoglobuline G1, anti-[*Homo sapiens* CD40 (membre 5 de la superfamille des récepteurs du TNF, TNFRSF5)] anticorps monoclonal humain CHIR-12.12; chaîne lourde gamma1 [*Homo sapiens* VH [8.8.13] -IGHG1\*03 (CH1 S10>A), pas de lysine C-terminale] du clone CHIR-12.12 (223-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV2-28-IGJK3\*01, K12>R) [11.3.9] -IGKC\*01] du clone CHIR-12.12; dimère (229-229':232-232'')-bisdisulfure *antineoplasique*

lucatumumab

immunoglobulina G1, anti-[*Homo sapiens* CD40 (miembro 5 de la superfamilia de receptores del TNF, TNFRSF5)] anticuerpo monoclonal humano CHIR-12.12; cadena pesada gamma1 [*Homo sapiens* VH [8.8.13] -IGHG1\*03 (CH1 S10>A), sin lisina C-terminal] del clon CHIR-12.12 (223-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV2-28-IGJK3\*01, K12>R) [11.3.9] -IGKC\*01] del clon CHIR-12.12; dimero (229-229':232-232'')-bisdisulfuro *antineoplásico*



903512-50-5

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLVESGGG	VVQPGRSLRL	SCAASGFTFS	SYGMHWVRA	PGKGLEWVAV	50
ISYEESNRYH	ADSVKGRFTI	SRDNSKITLY	LQMNLSRTE	TAVYYCARDG	100
GIAAPGPDYW	GQCTLVTVSS	ASTKGPSVFP	LAPASKSTSG	GTAALGCLVK	150
DYFPEPVTVS	WNSGALTSVG	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTQT	200
YICNVNHKPS	NTKVDKRVPE	KSCDKHTTCP	PCPAPELLGG	PSVFLFPPKP	250
KDTLMISRTP	EVTQVVVDVS	HEDPEVKFNW	YVDGVEVHNA	KTKPREEQYN	300
STYRVVSVLT	VLHQDWLNGK	EYKCKVSNKA	LPAPIEKTIS	KAKGQPREPQ	350
VYTLPPSREE	MTKNQVSLTC	LVKGFYPSDI	AVEWESNGQP	ENNYKTTTPPV	400
LDSDGSPFLY	SKLTVDKSRW	QQGNVVFSCSV	MHEALHNYT	QKSLSLSPGK	450

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIIVMTQSPLS	LTVTPGEPAS	ISCRSSQSL	YSGNYLWDW	YLQKPGQSPQ	50
VLISLGSNRA	SGVPRDFSGS	GSQDFDTLKI	SRVEAEDVGV	YYCMQARQTP	100
FTFGPGTKVD	IRRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVVCL	LNNFYBREAK	150
VQWQVDNALQ	SGNSQESVTE	QDSKDSYSL	SSTLTLSKAD	YEKHKVYACE	200
VTHQGLSSPV	TKSPNRGEC				219

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Light Chain Intrachain: C23-C93, C149-C199

Heavy Chain Intrachain: C22-C96, C147-C203, C264-C324, C369-C428

Interchain: Light Chain: C219-Heavy Chain 223, Heavy Chain 1 C229-Heavy Chain 2 C229,

Heavy Chain 1 C232 - Heavy Chain 2 C232

**milatuzumab\***  
milatuzumab

immunoglobulin G1, anti-[*Homo sapiens* CD74 (major histocompatibility complex class II invariant chain)] humanized monoclonal IMMU-115 (or hLL1); gamma1 heavy chain [humanized VH (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [8.8.13] -*Homo sapiens* IGHG1\*03] (223-219')-disulfide with kappa light chain [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [11.3.9] -*Homo sapiens* IGKC\*01]; (229-229'':232-232'')-bisdisulfide dimer *antineoplastic*

milatuzumab

immunoglobuline G1, anti-[*Homo sapiens* CD74 (chaîne invariante du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II)] anticorps monoclonal humanisé IMMU-115 (ou hLL1); chaîne lourde gamma1 [VH humanisé (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [8.8.13] -*Homo sapiens* IGHG1\*03] (223-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [11.3.9] -*Homo sapiens* IGKC\*01]; dimère (229-229'':232-232'')-bisdisulfure *antineoplasique*

milatuzumab

immunoglobulina G1, anti-[*Homo sapiens* CD74 (cadena invariable del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II)] anticuerpo monoclonal humanizado IMMU-115 (o hLL1); cadena pesada gamma1 [VH humanizado (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [8.8.13] -*Homo sapiens* IGHG1\*03] (223-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [11.3.9] -*Homo sapiens* IGKC\*01]; dímero (229-229'':232-232'')-bisdisulfuro *antineoplásico*

C<sub>6518</sub>H<sub>10066</sub>N<sub>1758</sub>O<sub>2020</sub>S<sub>40</sub>

899796-83-9

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLQSGSE LKKPGASVKV SCKASGYTFT NYGVNWIQQA PGQGLQWGW 50  
 INPNTGEPF DDDPKGRFAP SLDTSVSTAY LQISSLKADD TAVYFCRSR 100  
 GKNEAWFAYW GQGLTLTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150  
 DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200  
 YICNVNHKPS NTRVDRKVEP KSCDKHTHCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250  
 KDTLMISRTP EVTCVVVDVSD HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300  
 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYCKKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350  
 VYTLPPSREE MTRNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV 400  
 LDSGDSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSQSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQLTQSPSL LPVTLGQPAS ISCRSSQSLV HRNGNTYLHW FQQRPGQSPR 50'  
 LLITVSNRF SGVDFRFSGS GSGTDFTLKI SRVEADVGV YFCQSSHVP 100'  
 PFFGAGTRLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVCL LNNFYPREAK 150'  
 VQWIKVDNALQ SCNSQESVTE QDSKSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200'  
 VTHQGLSSPV TKSFNRGE 219'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

22-96 22"-96" 23'-93' 23"-93" 139'-199' 139"-199" 147-203 147"-203"  
 219'-223 219"-223" 229-229" 232-232" 264-324 264"-324" 370-428 370"-428"

**mirabegronum**  
mirabegron

2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[4-(2-((2R)-2-hydroxy-2-phenylethyl)amino)ethyl)phenyl]acetamide  
*β<sub>3</sub>-adrenoreceptor agonists*

mirabégron

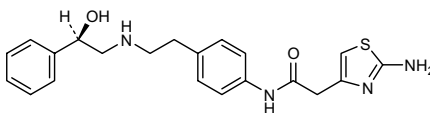
2-(2-aminothiazol-4-yl)-N-[4-(2-((2R)-2-hydroxy-2-phényléthyl)amino)éthyl)phényl]acétamide  
*agoniste β<sub>3</sub>-adrénergique*

mirabegrón

2-(2-amino-1,3-thiazol-4-il)-N-[4-(2-((2R)-2-fenil-2-hidroxietil)amino)etil]fenil]acetamida  
*agonista del adrenoreceptor β<sub>3</sub>*

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

223673-61-8



**monepantelum**  
monepantel

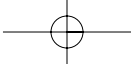
N-{2-cyano-1-[(2S)-5-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]propan-2-yl}-4-(trifluoromethylsulfanyl)benzamide  
*anthelmintic (veterinary use)*

monépantel

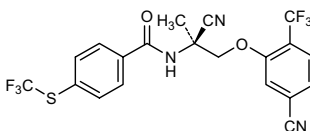
N-{(1S)-1-cyano-2-[5-cyano-2-(trifluorométhy)-1-méthylphénoxy]-4-[(trifluorométhy)sulfanyl]benzamide  
*anthelmintique (usage vétérinaire)*

monepantel

N-{2-ciano-1-[(2S)-5-ciano-2-(trifluorometil)fenoxi]propan-2-il}-4-(trifluorometilsulfanil)benzamida  
*anthelmintico (medicamento veterinario)*

C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

887148-69-8

**nelivaptanum**

nelivaptan

(2*S*,4*R*)-1-((3*R*)-5-cloro-1-((2,4-dimethoxybenzene)sulfonyl)-3-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-yl)-4-hidroxi-*N,N*-dimetilpirrolidina-2-carboxamida  
*vasopressin receptor antagonist*

nélivaptan

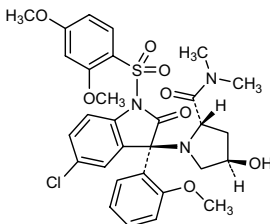
(2*S*,4*R*)-1-((3*R*)-5-cloro-1-((2,4-diméthoxyphényl)sulfonyl)-3-(2-méthoxyphényl)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-yl)-4-hidroxi-*N,N*-diméthylpyrrolidina-2-carboxamide  
*antagoniste des récepteurs de la vasopressine*

nelivaptán

(2*S*,4*R*)-1-((3*R*)-5-cloro-1-((2,4-dimetoxibenceno)sulfonyl)-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)-4-hidroxi-*N,N*-dimetilpirrolidina-2-carboxamida  
*antagonista de los receptores de vasopresina*

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S

439687-69-1

**nesbuvirum**

nesbuvir

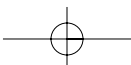
5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-[*N*-(2-hidroxiétil)=metanesulfonamido]-*N*-metil-1-benzofuran-3-carboxamida  
*antiviral*

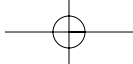
nesbuvir

5-ciclopropil-2-(4-fluorofényl)-6-[(2-hidroxiétil)(méthylsulfonil)=amino]-*N*-méthyl-1-benzofurane-3-carboxamide  
*antiviral*

nesbuvir

5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-[*N*-(2-hidroxiétil)=metanosulfonamido]-*N*-metil-1-benzofuran-3-carboxamida  
*antiviral*



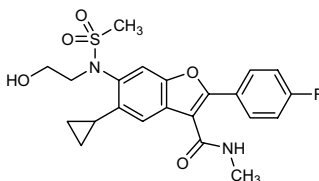


Denominación Común  
Internacional Recomendada: Lista 98

Información OMS de Medicamentos Vol. 21, N° 4, 2007

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

691852-58-1



**odanacatibum**

odanacatib

(2S)-N-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-4-metil-2-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metanosulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-yl)etil]amino)pentanamida  
*cathepsin inhibitor*

odanacatib

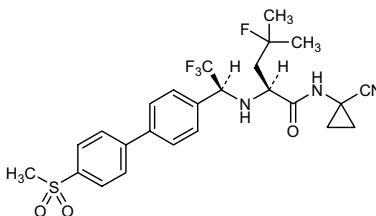
(2S)-N-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-4-méthyl-2-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(méthylsulfonyl)biphényl-4-yl]éthyl)amino)pentanamide  
*inhibiteur de la cathepsine*

odanacatib

(2S)-N-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-4-metil-2-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metanosulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil]amino)pentanamida  
*inhibidor de la catepsina*

C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

603139-19-1



**omacetaxini mepesuccinas**

omacetaxine mepesuccinate

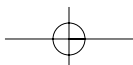
1-[[1S,3aR,14bS)-2-methoxy-1,5,6,8,9,14b-hexahydro-4H-cyclopenta[a][1,3]dioxolo[4,5-h]pyrrolo[2,1-b][3]benzazepin-1-yl] 4-methyl (2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-4-methylpentyl)butanedioate  
*antineoplástico*

mépésuccinate d'omacétaxine

(2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-4-méthylpentyl)butanedioate de 1-[[1S,3aR,14bS)-2-méthoxy-1,5,6,8,9,14b-hexahydro-4H-cyclopenta[a][1,3]dioxolo[4,5-h]pyrrolo[2,1-b][3]benzazépin-1-yle] et de 4-méthyle  
*antineoplasique*

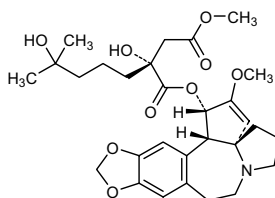
mepesuccinato de omacetaxina

(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-4-metilpentil)butanodioato de 1-[[1S,3aR,14bS)-2-metoxi-1,5,6,8,9,14b-hexahidro-4H-ciclopenta[a][1,3]dioxolo[4,5-h]pirrolo[2,1-b][3]benzazepin-1-ilo] y de 4-metilo  
*antineoplástico*



C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>9</sub>

26833-87-4



**otelixizumabum\***  
otelixizumab

immunoglobulin G1, anti-(human CD3E) humanized/chimeric monoclonal TRX4 (ChAglyCD3); humanized gamma1 heavy chain 299N>A [humanized VH (*Homo sapiens* FR/*Rattus sp.* CDR) (119 residues [8.8.12])- *Homo sapiens* IGHG1\*01, 180N>A (CH2 84.4)] (222-216')-disulfide with chimeric lambda light chain 111G>R [*Rattus sp.* V-LAMBDA (110 residues [8.3.9])-*Homo sapiens* IGLC2\*01, 1G>R (1.5)]; (228-228": 231-231")-bisulfide dimer immunomodulator

otelixizumab

immunoglobuline G1, anti-(CD3E humain) anticorps monoclonal humanisé/chimérique TRX4 (ChAglyCD3); chaîne lourde gamma1 humanisée 299N>A [VH humanisé (*Homo sapiens* FR/*Rattus sp.* CDR) (119 résidus [8.8.12])- *Homo sapiens* IGHG1\*01, 180N>A (CH2 84.4) (222-216')-disulfure avec la chaîne lambda chimérique 111G>R [*Rattus sp.* V-LAMBDA (110 résidus [8.3.9])-*Homo sapiens* IGLC2\*01, 1G>R (1.5)]; dimère (228-228": 231-231")-bisulfure immunomodulateur

otelixizumab

inmunoglobulina G1, anti-(CD3E humano) anticuerpo monoclonal humanizado/quimérico TRX4 (ChAglyCD3); cadena pesada gamma1 humanizada 299N>A [VH humanizada (*Homo sapiens* FR/*Rattus sp.* CDR) (119 residuos [8.8.12])- *Homo sapiens* IGHG1\*01, 180N>A (CH2 84.4) (222-216')-disulfuro con la cadena lambda quimérica 111G>R [*Rattus sp.* V-LAMBDA (110 residuos [8.3.9])-*Homo sapiens* IGLC2\*01, 1G>R (1.5)]; dímero (228-228": 231-231")-bisulfure immunomodulador

C<sub>6448</sub>H<sub>9954</sub>N<sub>1718</sub>O<sub>2016</sub>S<sub>42</sub>

881191-44-2

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```

EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SFPMAWVROA PGKLEWVST 50
ISTSGRITYY RDSVKGRFTI SRDnskNTLY LQmNSLRAED TAVYYCAKFR 100
QYSGGFDIWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSKSTSGG TAAALGLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHKPSN TKVDKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPPKK 250
DTLMISRTPV VTCVVDVDSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQVAS 300
TYRVVSVLTV LHQDNLNGRE YKCKVSKNAL PAPIEKTISK AKGQPREPOV 350
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVVL 400
DSDGSPFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSVCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449

```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```

DIQLTQPNV STSLGSTVKL SCTLSSGNIE NNYVHWYQLY EGRSPPTMIY 50'
DDDKRPDGVV DRFSGSIDRS SNSAPFLTIHN VAIEDEAIYF CHSYVSSPNV 100'
FGGGKTLTVL ROPKAAPSVT LFPSPSEELQ ANKATLVCLL SDFYPGAVTV 150'
AWKADSSPVK AGVETTPPSK QSNKYAASS YLSLTPPEQWK SHRSYSCQVT 200'
HEGSTVEKTV APTES 216'

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

22-96 22"-96" 22'-91" 22"-91" 138'-197" 138"-197" 146-202 146"-202"  
215'-222 215"-222" 228-228" 231-231" 263-323 263"-323" 369-427 369"-427"

**pegloticasum**  
pegloticase

tetramer  $\alpha_4$  of des-(1-5)-[6-threonine,45-threonine,290-lysine,300-serine]uricase (EC 1.7.3.3, urate oxidase) from *Sus scrofa* (porcine), non acetylated, of which some of the lysine 6-amine residues are engaged in a carbamate linkage with a monomethyllic ether of polyoxyethylene (macrogol)  
*enzyme*

## pègloticase

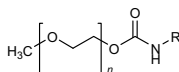
tétramère  $\alpha_4$  du des-(1-5)-[6-thréonine,45-thréonine,290-lysine,300-sérine]uricase (EC 1.7.3.3, urate oxydase) de *Sus scrofa* (porc) non acétylé dont certaines fonctions 6-amine de lysines sont engagées dans une liaison carbamate avec un éther monométhylrique de polyoxyéthylène (macrogol)  
*enzyme*

## pegloticasa

tetràmero  $\alpha_4$  de la des-(1-5)-[6-treonina,45-treonina,290-lisina,300-serina]uricasa (EC 1.7.3.3, urato oxidasa) de *Sus scrofa* (porc) no acetilada algunas de cuyas funciones 6-amino de las lisinas forman uniones carbamato con un éter monometílico de polioxiétileno (macrogol)  
*enzima*

C<sub>6196</sub>H<sub>9720</sub>N<sub>1632</sub>O<sub>1792</sub>S<sub>32</sub>

885051-90-1



H2N-R: Peptide monomer / Peptide monomère / Peptido monómero

TYKKK	DEVEFVRTGY	GKDMIKVLHI	QRDGKYHSIK	EVATTVQLTL	50
SSKKDYLHGD	NSDIVPTDTI	KNTVNVLAKF	KGIKSIETFA	VTICEHFLSS	100
FKHVIRAQVY	VEEVPWKRFE	KNGVKKVHAF	IYTPTGTHFC	EVEQIRNGPP	150
VIHSGIKDLK	VLKTTQSGFE	GFIKIQPFTL	PEVKDRCFAT	QVYCKWRYHQ	200
GRVDVFEATW	DTVRSIVLQK	FAGPYDKGEY	SFSVQKTLYD	IQVLTLGQVP	250
EIEDMEISLP	NIHYLNIDMS	KMGLINKEEV	LLPLDNFYGK	ITGTVKKRKS	300
SRL					303

**preladenantum**  
preladenant

2-(furan-2-yl)-7-(2-{4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]piperazin-1-yl}ethyl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5-amine  
*adenosine receptor antagonist*

## préladénant

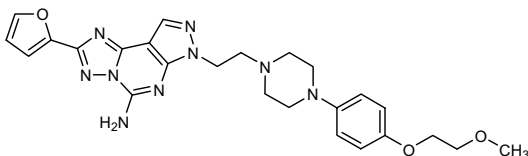
2-(furan-2-yl)-7-(2-{4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]piperazin-1-yl}ethyl)-7H-pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5-amine  
*agoniste du récepteur de l'adénosine*

## preladenant

2-(furan-2-il)-7-(2-{4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperazin-1-il}etil)-7H-pirazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5-amina  
*agonista del receptor de la adenosina*

C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>

377727-87-2



**quarfloxinum**  
quarfloxin

5-fluoro-*N*-[2-[(2*S*)-1-méthylpyrrolidin-2-yl]éthyl]-3-oxo-6-[(3*RS*)-3-(pyrazin-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3*H*-benzo[*b*]pyrido[3,2,1-*k*]phénoxazine-2-carboxamide  
*antineoplastic*

quarfloxine

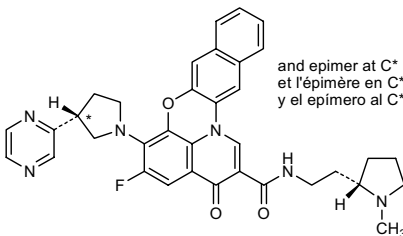
5-fluoro-*N*-[2-[(2*S*)-1-méthylpyrrolidin-2-yl]éthyl]-3-oxo-6-[3-(pyrazin-2-yl)pyrrolidin-1-yl]-3*H*-benzo[*b*]pyrido[3,2,1-*k*]phénoxazine-2-carboxamide  
*antineoplasique*

quarfloxina

5-fluoro-*N*-[2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etil]-3-oxo-6-[(3*RS*)-3-(pirazin-2-il)pirrolidin-1-il]-3*H*-benzo[*b*]pirido[3,2,1-*k*]fenoxazina-2-carboxamida  
*antineoplásico*

C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

865311-47-3



**radiprodilum**  
radiprodil

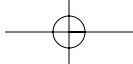
2-[4-[(4-fluorophenyl)methyl]piperidin-1-yl]-2-oxo-*N*-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)acetamide  
*NMDA receptors antagonist*

radiprodil

2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]-2-oxo-*N*-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)acétamide  
*antagoniste des récepteurs du NMDA*

radiprodil

2-[4-[(4-fluorofenil)metil]piperidin-1-il]-2-oxo-*N*-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)acetamida  
*antagonista de los receptores de NMDA*

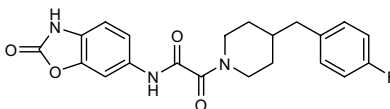


Denominación Común  
Internacional Recomendada: Lista 98

Información OMS de Medicamentos Vol. 21, N° 4, 2007

$C_{21}H_{20}FN_3O_4$

496054-87-6



**remogliflozini etabonas**  
remogliflozin etabonate

5-methyl-1-(propan-2-yl)-4-({4-[(propan-2-yl)oxy]phenyl}methyl)-  
1*H*-pyrazol-3-yl 6-*O*-(ethoxycarbonyl)-β-*D*-glucopyranoside  
*hypoglycaemic*

étabonate de rémogliflozine

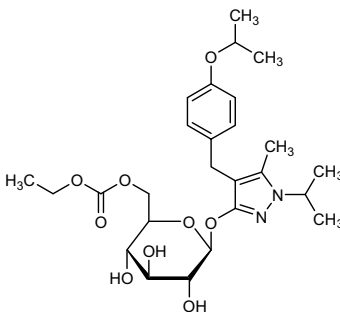
6-*O*-(éthoxycarbonyl)-β-*D*-glucopyranoside de 5-méthyl-  
4-[[4-(1-méthyléthoxy)phényl]méthyl]-1-(1-méthyléthyl)-1*H*-pyrazol-  
3-yle  
*hypoglycémiant*

etabonato de remogliflozina

6-*O*-(etoxicarbonil)-β-*D*-glucopiranosido de 5-metil-1-(propan-2-il)-  
4-[[4-(propan-2-il)oxil]fenil]metil]-1*H*-pirazol-3-ilo  
*hipoglucemiante*

$C_{26}H_{38}N_2O_9$

442201-24-3



**retosibanum**  
retosiban

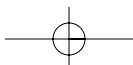
(3*R*,6*R*)-6-[(2*S*)-butan-2-yl]-3-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-yl)-1-[(1*R*)-1-(  
2-metil-1,3-oxazol-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)-2-oxoetil]piperazina-  
2,5-dione  
*oxytocin antagonist*

rétosiban

(3*R*,6*R*)-3-(2,3-dihidro-1*H*-indén-2-yl)-1-[(1*R*)-1-(2-méthylloxazol-  
4-yl)-2-(morfolin-4-yl)-2-oxoéthyl]-6-[(1*S*)-1-méthylpropyl]=  
pipérazine-2,5-dione  
*antagoniste de l'oxytocine*

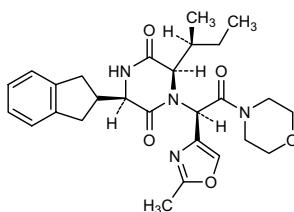
retosibán

(3*R*,6*R*)-6-[(2*S*)-butan-2-il]-3-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1-[(1*R*)-1-(2-  
metil-1,3-oxazol-4-il)-2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]piperazina-2,5-diona  
*antagonista de la oxitocina*



C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

820957-38-8

**riociguatum**

riociguat

methyl *N*-(4,6-diamino-2-[[2-(2-fluorophenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl)-*N*-methylcarbamate  
*guanylate cyclase activator/stimulator*

riociguat

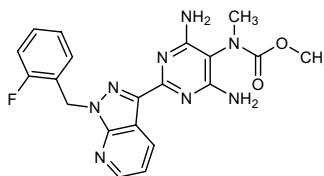
(4,6-diamino-2-[[2-(2-fluorophényl)méthyl]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl)méthylcarbamate de méthyle  
*activateur/stimulateur de la guanylate cyclase*

riociguat

(4,6-diamino-2-[[2-(2-fluorofenil)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]pirimidin-5-il)metilcarbamato de metilo  
*activador/estimulador de la guanilato ciclasa*

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>

625115-55-1

**rolofyllinum**

rolofylline

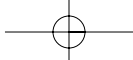
1,3-dipropyl-8-(tricyclo[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]nonan-3-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dione  
*nootropic agent*

rolofylline

1,3-dipropyl-8-(tricyclo[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]non-3-yl)-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione  
*nootrope*

rolofilina

1,3-dipropil-8-(triciclo[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]nonan-3-il)-3,7-dihidro-1*H*-purina-2,6-diona  
*nootropo*

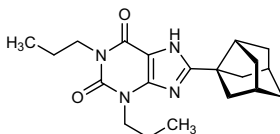


Denominación Común  
Internacional Recomendada: Lista 98

Información OMS de Medicamentos Vol. 21, N° 4, 2007

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

136199-02-5



**tenatumomabum\***  
tenatumomab

immunoglobulin G2b, anti-[human tenascin C (TNC, hexabrachion, HBX) *Mus musculus*] monoclonal antibody ST2146; gamma2b heavy chain (*Mus musculus* VH [8.8.13]-IGHG2B\*02 from clone ST2146) (135-219')-disulfide with kappa light chain (*Mus musculus* V-KAPPA [11.3.9]-IGKC\*01 from clone ST 2146); (229-229'':232-232'':235-235'':238-238'')-tetradisulfide dimer  
*antineoplástico*

ténatumomab

immunoglobuline G2b, anti-[tenascine C humaine (TNC, hexabrachion, HBX) *Mus musculus*] anticorps monoclonal murin ST2146; chaîne lourde gamma2b (*Mus musculus* VH [8.8.13]-IGHG2B\*02 du clone ST2146) (135-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (*Mus musculus* V-KAPPA [11.3.9]-IGKC\*01 du clone ST 2146); dimère (229-229'':232-232'':235-235'':238-238'')-tétradisulfide  
*antineoplasique*

tenatumomab

immunoglobulina G2b, anti-[tenascina C humana (TNC, hexabrachion, HBX) *Mus musculus*] anticuerpo monoclonal murino ST2146; cadena pesada gamma2b (*Mus musculus* VH [8.8.13]-IGHG2B\*02 del clon ST2146) (135-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (*Mus musculus* V-KAPPA [11.3.9]-IGKC\*01 del clon ST 2146); dimer (229-229'':232-232'':235-235'':238-238'')-tetradisulfuro  
*antineoplástico*

592557-43-2 (light chain)

592557-41-0 (heavy chain)

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYVMSWVRQA PGKGLEWVAT 50
ISSGGSYTY Y PDSVGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYICARRG 100
DSMITTDYWG QGTLVTVSSA STKGFVDFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPPEVTVSW NSGALTVGVH TFPAVLQSSG LYSLSVTVV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHRKPN TKVDKRVKPK SCDKTHCTPP CPAPPELLGGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQVNS 300
TYRIVSVLTV LHQDMLNGKE YKCKVSNKAL PAPTERTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 400
DSDGSPFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFPSCVM HEALHNNHYTQ KSLSLSPGK 449
```

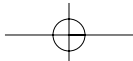
Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGRVIT ITCKASQDVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYW 50 '
ASTRHTGVP S RFGSGSGDFT FTLTISSLQP EDFATYCOQ YSSYRTFQQG 100 '
TKVEIKRTVA APSVFIPTPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150 '
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSLTLL SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200 '
SSPVTKSFNR GEC 213 '

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

212-96 22'-96" 23'-88" 23''-88" 133'-193' 133''-193" 146-202 146"-202" 213'-222 213''-222" 228-228" 231-231" 263-323 263"-323" 369-427 369"-427"



**tertomotidum**

tertomotide

human telomerase reverse transcriptase (EC 2.7.7.49)-(611-626)-peptide (telomerase catalytic subunit fragment)  
*immunological agent for active immunization*

tertomotide

téломérase transcriptase réverse humaine (EC 2.7.7.49)-(611-626)-peptide (fragment de la sous-unité catalytique de la téломérase)  
*agent immunologique d'immunisation active*

tertomotida

transcriptasa inversa humana telomerasa (EC 2.7.7.49)-(611-626)-péptido (fragmento de la subunidad catalítica de la telomerasa)  
*agente inmunológico para inmuización activa*

C<sub>85</sub>H<sub>146</sub>N<sub>26</sub>O<sub>21</sub>

915019-08-8

H—Glu—Ala—Arg—Pro—Ala—Leu—Leu—Thr—Ser—

Arg—Leu—Arg—Phe—Ile—Pro—Lys—OH  
1016

**tigatuzumabum\***

tigatuzumab

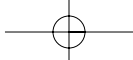
immunoglobulin G1, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF10B (tumor necrosis factor receptor superfamily member 10b, DR5, TRAIL-R2, CD262)] humanized monoclonal TRA-8 (or CS-1008); gamma1 heavy chain [humanized VH (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [8.8.12] -*Homo sapiens*IGHG1\*03] (222-213')-disulfide with kappa light chain [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [6.3.8] -*Homo sapiens* IGKC\*01]; (228-228":231-231")-bisdisulfide dimer  
*antineoplastic*

tigatuzumab

immunoglobuline G1, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF10B (membre 10b de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale, DR5, TRAIL-R2, CD262)] anticorps monoclonal humanisé TRA-8 (ou CS-1008); chaîne lourde gamma1 [VH humanisé (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [8.8.12] - *Homo sapiens* IGHG1\*03] (222-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [6.3.8] - *Homo sapiens* IGKC\*01]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure  
*antineoplasique*

tigatuzumab

immunoglobulina G1, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF10B (miembro 10b de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, DR5, TRAIL-R2, CD262)] anticuerpo monoclonal humanizado TRA-8 (o CS-1008); cadena pesada gamma1 [VH humanizada (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [8.8.12] - *Homo sapiens* IGHG1\*03] (222-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [6.3.8] - *Homo sapiens* IGKC\*01]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro  
*antineoplásico*



Denominación Común  
Internacional Recomendada: Lista 98

Información OMS de Medicamentos Vol. 21, N° 4, 2007

C<sub>6406</sub>H<sub>9924</sub>N<sub>1716</sub>O<sub>2012</sub>S<sub>46</sub>

918127-53-4

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVDSGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYVMSWVRQA PGKGLEWVAT 50  
ISSGGSYTY PDSVKGFRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARRG 100  
DSMITTDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150  
YFPEPVTWSV NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200  
ICNVNHNKPSN TKVDRKVEPK SCDKTHTCP CPAPPELLGGP SVFLFPPKPK 250  
DTLMISRTPV VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQVNS 300  
TYRIVVSLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350  
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 400  
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS LSASVGRVIT ITCKASQDVG TAVAWYQQKPK GKAPKLLIYW 50'  
ASTRHTGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSSYRTFGQG 100'  
TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD 150'  
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSLTLL SKADYEKHKV YACEVTHOGL 200'  
SSPVTKSFNR GEC 213'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

22-96 22"-96" 23'-88" 23"-88" 133'-193' 133"-193" 146-202 146"-202"  
213-222 213"-222" 228-228" 231-231" 263-323 263"-323" 369-427 369"-427"

**tiprolisantum**

tiprolisant

1-{3-[3-(4-chlorophenyl)propoxy]propyl}piperidine  
*histamine-H<sub>3</sub> receptor inverse agonist*

tiprolisant

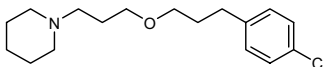
1-{3-[3-(4-chlorophényl)propoxy]propyl}pipéridine  
*agoniste inverse du récepteur H<sub>3</sub> de l'histamine*

tiprolisant

1-{3-[3-(4-clorofenil)propoxil]propil}piperidina  
*agonista inverso del receptor H<sub>3</sub> de histamina*

C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>ClNO

362665-56-3



**velaglucerasum alfa\***

velaglucerasa alfa

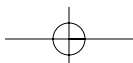
human glucosylceramidase (EC 3.2.1.45 or  
beta-glucocerebrosidase), glycoform  $\alpha$   
*enzyme*

vélaglucérasa alfa

glucosylcéramidase humaine (EC 3.2.1.45 ou bêta-  
glucocérébrosidase), glycoform  $\alpha$   
*enzyme*

velaglucerasa alfa

glucosilceramidasa humana (EC 3.2.1.45 o  
beta-glucocerebrosidasa), glicofoma  $\alpha$   
*enzima*



C<sub>2532</sub>H<sub>3850</sub>N<sub>672</sub>O<sub>711</sub>S<sub>16</sub>

884604-91-5

ARPCIPKSEFG YSSVVCVNA TYCDSFDPPT FPALGTFSTRY ESTRSGRRME 50  
 LSMGPIQANH TGTGLLLTLQ PEQKFKVKVG FGGAMTDAAA LNLALSPPA 100  
 QNLLLSYFSE EEEIGYNIIR VPMASCDPSI RTTYADTPD DFQLHNFSLP 150  
 EEDTKLKIPL IHRALQLAQR PVSLLASPWT SPTWLKTNGA VNGKGSLLKQ 200  
 PGDIYHQTWA RYFVKFLDAY AEHKLQFVAV TAENEPSAGL LSGYFPQCLG 250  
 FTPEHQDFI ARDLGPTLAN STHHNVRLM LDDQRLLLPH WAKVVLTDPE 300  
 AAKYVHGIAV HWYLDFLAPA KATLGETHRL FPNTMLFASE ACVGSKFWEQ 350  
 SVRLGSWDRG MQYSHSIITN LLYHVVGWTD WNLALNPEGG PNWVRNFVDS 400  
 PIIVDITKDT FYKQPMFYHL GHFSKFIPEG SQRVGLVASQ KNDLDAVALM 450  
 HPDGSAVVVV LNRSSKDVPL TIKDPAVGFL ETISPGYSIH TYLWRRQ 497

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
 4-16 18-23

Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación  
 Asn-19 Asn-59 Asn-146 Asn-270 Asn-462

**veltuzumabum\***  
veltuzumab

immunoglobulin G1, anti-[*Homo sapiens* CD20 (MS4A1, membrane-spanning 4-domains subfamily A member 1, B lymphocyte surface antigen B1, Leu-16, Bp35)] humanized monoclonal IMMU-106 (or hA20); gamma1 heavy chain [humanized VH (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [8.8.14] -*Homo sapiens*IGHG1\*03] (224-213')-disulfide with kappa light chain [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [5.3.9] -*Homo sapiens* IGKC\*01]; (230-230":233-233")-bisdisulfide dimer  
*antineoplastic*

## veltuzumab

immunoglobuline G1, anti-[*Homo sapiens* CD20 (MS4A1, membre 1 de la sous-famille A à 4 domaines transmembranaires, antigène de surface B1 des lymphocytes B, Leu-16, Bp35)] anticorps monoclonal humanisé IMMU-106 (ou hA20); chaîne lourde gamma1 [VH humanisé (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [8.8.14] - *Homo sapiens* IGHG1\*03] (224-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [5.3.9] -*Homo sapiens* IGKC\*01]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure  
*antinéoplasique*

## veltuzumab

immunoglobulina G1, anti-[*Homo sapiens* CD20 (MS4A1, miembro 1 de la subfamilia A con 4 dominios transmembranarios , antígeno de superficie B1 de los linfocitos B, Leu-16, Bp35)] anticuerpo monoclonal humanizado IMMU-106 (ou hA20); cadena pesada gamma1 [VH humanizado (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [8.8.14] - *Homo sapiens* IGHG1\*03] (224-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR) [5.3.9] -*Homo sapiens* IGKC\*01]; dimero (230-230":233-233")-bisdisulfuro  
*antineoplásico*

C<sub>6458</sub>H<sub>9918</sub>N<sub>1706</sub>O<sub>2026</sub>S<sub>46</sub>

728917-18-8

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVLLQQSGAE VKKPGSSVKV SKKASGYTFT SYNMHVVKQA PGQGLEWIGA 50  
 IYPGMGDTSY NQKFKGKATL TADESTNTAY MELSSLRSED TAFYYCARST 100  
 YYGGDWYFDV WQGGTTVTYS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150  
 KDYFPEPVTY SWNSGALTSV VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200  
 TYICNVNHPK SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPFK 250  
 PKDTLMISR T PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300  
 NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350  
 QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFPYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP 400  
 VLDSDSGSPFL YSRLTVDKSR WQQGNVFSK VMHEALHNYH TQKSLSLSPG 450  
 K 451

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQLTQSPSS LSASVGDRVT MTCRASSSVS YIHWFOQKPG KAPKPWIYAT 50'  
 SNLASGVVPR FSGSGSSTDY TFTISSLQPE DIATYYCQW TSNPPTFGGG 100'  
 TKLEIKRRTA APSVFIFFPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWVD 150'  
 NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSLTLT SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200'  
 SSPVTKSFNR GEC 213'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

22-96 22"-96" 23-87 23"-87" 133-193 133"-193" 148-204 148"-204"  
 213-224 213"-224" 230-230" 233-233" 265-325 265"-325" 371-429 371"-429"

**viquidacinum**  
viquidacin

(3*R*,4*R*)-4-((3*S*)-3-[3-fluoro-6-methoxyquinolin-4-yl]-3-hydroxypropyl)-1-[2-((thiophen-2-yl)sulfanyl)ethyl]piperidine-3-carboxylic acid  
*antibacterial*

viquidacine

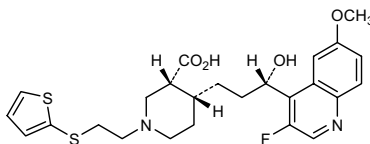
acide (3*R*,4*R*)-4-[(3*S*)-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinoléin-4-yl)-3-hydroxypropyl]-1-[2-(thiophén-2-ylsulfanyl)éthyl]pipéridine-3-carboxylique  
*antibactérien*

viquidacina

ácido (3*R*,4*R*)-4-((3*S*)-3-[3-fluoro-6-metoxiquinolin-4-il]-3-hidroxiopropil)-1-[2-((tiofen-2-il)sulfanil)etil]piperidina-3-carboxílico  
*antibacteriano*

C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

904302-98-3



**AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS  
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES  
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES**

**Proposed International Non Proprietary Names (Prop. INN): List 56**  
*(WHO Chronicle, Vol. 40, No. 5, 1986)*

- p. 11 **nebivololum**  
nebivolol *replace the CAS registry number by the following*
- 118457-14-0

**Dénominations communes internationales proposées (DCI Prop.): Liste 56**  
*(Chronique l'OMS, Vol. 40, No. 5, 1986)*

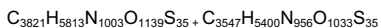
- p. 11 **nebivololum**  
nébivolol *remplacer le numéro de registre du CAS par le suivant*
- 118457-14-0

**Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Prop.): Lista 56**  
*(Crónica de la OMS, Vol. 40, No. 5, 1986)*

- p. 11 **nebivololum**  
nebivolol *sustitúyase el número registro del CAS por el siguiente*
- 118457-14-0

**Proposed International Non Proprietary Names (Prop. INN): List 95**  
**Dénominations communes internationales proposées (DCI Prop.): Liste 95**  
**Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Prop.): Lista 95**  
*(WHO Drug Information, Vol. 20, No. 4, 2006)*

- p. 124 **beroctocogum alfa\***  
beroctocog alfa *replace the chemical structure and molecular formula by the following ones*  
béroctocog alfa *remplacer la structure chimique et la formule brute par les suivantes*  
beroctocog alfa *sustitúyase la fórmula desarrollada y la fórmula molecular por las siguientes*



Denominación Común

Internacional Recomendada: Lista 98

Información OMS de Medicamentos Vol. 21, N° 4, 2007

human blood-coagulation factor VIII-(1-740)-peptide

ATTRYYLGAV	ELSWDYMOSD	LGELPVDARF	PPRVKSPFP	NTSVVYKKTLL	50
FVEFTDHLFN	IAKPRPPWMC	LLGPTIQAEV	YDVTVITLKN	MASHPVSLHA	100
VGVSYWKASE	GAEYDDQTSQ	REKEDDKVFP	GGSHYVWQV	LKENGPMASD	150
PLCLTYSYLS	HVDLVKDLNS	GLIGALLVCR	EGSLAKEKTO	TLHKFILLFA	200
VFDEGKSWS	ETKNSLMQDR	DAASARAWPK	MHTVNGYVNR	SLPGLIGCHR	250
KSVYVHVIGM	GTTPVHSIF	LEGHTFLVRN	HRQASLEISP	ITFLTAQTLL	300
MDLGQFLLFC	HISSHQHDGM	EAYVKVDSCP	EPEQLRMKN	EEAEDYDDDL	350
TDSEMDVVRP	DDDNSPSFIQ	IRSVAKKHPK	TWVHYIAAEE	EDWDYAPLVL	400
APDDRSYKSO	YLNNGPQRIG	RKYKKVRFMA	YDTEFTKTR	AIQHESGILG	450
PLLYGEVGD	LLIFKNQAS	RPYNIYPHGI	TDVVRPLYSR	LPKGVKHLKD	500
FPILPGEIFK	YKWTVTVEDG	PTKSDPRCLT	RYYSSFVNME	RDLASGLIGP	550
LLICYKESVD	QRGNQIMSDK	RNVILFSVFD	ENRSWYLTEN	IQRFLPNPAG	600
VQLEDPEFOA	SNIMHSINGY	VFDSLQLSVC	LHEVAYWYIL	SIGAQTDFLS	650
VFFSGYTFKH	KMYEDTLTL	FPFSGETVFM	SMENPGLWIL	GCHNSDFRNR	700
GMTALLKVSS	CDKNTGDYYE	DSYEDISAYL	LSKNNAIIEPR	S	741

human blood-coagulation factor VIII-(1649-2332)-peptide

TRTTLQSDQE	EIDYDDTISV	EMKKEDFDIY	DEDENQSPRS	FQKKTRHYFI	EI 1650
AAVERLWDYG	MSSSPHVLRN	RAQSGSVPOF	KKVVFOEFTD	GSFTQPLYRG	1700
ELNEHLGLLG	PYIRAEVEDN	IMVTFRNQAS	RPYSFYSSLI	SYEEDQRQGA	1800
EPRKNFVKPN	ETKTYFWKVQ	HMAPTKDEF	CKAWAYSSD	VDLEKDVHSG	1850
LIGPLLVCHT	NTLNPAHGRQ	VTVOEFALF	TIFDETKSWY	FTEMNERNCR	1900
APCNIQMEDP	TFKENYRFHA	INGYIMDTLP	GLVMAQDQRI	RWYLLSMGSN	1950
ENIHSIHFSG	HVFTVRKKEE	YKMALYNLYP	GVFETVEMLP	SKAGIWRVEC	2000
LIGEHLHAGM	STLEFLVYSNK	CQTPLGMASG	HIRDFQITAS	GQYQWAPKL	2050
ARLHYSGSIN	AWSTKEPFSW	IKVDLLAPMI	IHGIRTOGAR	QKFSSLYISQ	2100
FIIMYSLDGG	KWQTYRGNST	GTLMVFFGNV	DSSGIKHNIF	NPPIIARYIR	2150
LHPTHYSIRS	TLRMELMGCD	LNSCSMPLGM	ESKAISDAQI	TASSYFTNMF	2200
ATWSPSKARL	HLQGRSNAWR	PQVNNPKEWL	QVDFQKTMKV	TGVTTOGVKS	2250
LLTSMYVKEF	LISSSQDGHQ	WTLFFQNGKV	KVFQGNQDSF	TPVNSLDPP	2300
LLTRYLRHP	QSWVHQIALR	MEVLGCEAQD	LY		2332

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro  
153-179 528-554 1899-1903 2021-2169 2174-2326

Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación  
Asn-41 Asn-239 Asn-582 Asn-1810 Asn-2118

Modifications / Modifications / Modificaciones  
Y = 4-O-sulfotyrosyl

**Proposed International Non Proprietary Names (Prop. INN): List 96**  
**Dénominations communes internationales proposées (DCI Prop.): Liste 96**  
**Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Prop.): Lista 96**  
**(WHO Drug Information, Vol. 20, No. 2, 2006)**

p. 296	<i>delete/supprimer/suprimáse</i>	<i>insert/insérer/insértese</i>
	<b>sergliflozinum</b>	<b>sergliflozini etabonas</b>
	sergliflozin	sergliflozin etabonate
	sergliflozine	étabonate de sergliflozine
	sergliflozina	etabonato de sergliflozina

**Proposed International Non Proprietary Names (Prop. INN): List 97**  
**Dénominations communes internationales proposées (DCI Prop.): Liste 97**  
**Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Prop.): Lista 97**  
**(WHO Drug Information, Vol. 21, No. 2, 2007)**

- |        |  |  |
|--------|--|--|
| p. 136 | <b>apremilastum</b><br>apremilast  | <i>sustitúyase el nombre químico por el siguiente</i><br><i>N-{2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metansulfonil)etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida</i>                             |
| p. 138 | <b>azilsartanum medoxomilum</b><br>azilsartan medoxomil<br>azilsartan médoxomil<br>azilsartán medoxomilo | <i>replace the CAS registry number by the following</i><br><i>remplacer le numéro de registre du CAS par le suivant</i><br><i>sustitúyase el número registro del CAS por el siguiente</i><br>863031-21-4 |
| p. 156 | <i>supprimer</i><br>pérétinoïn   | <i>insérer</i><br>pérétinoïne  |
| p. 164 | <b>tarenflurbilum</b><br>tarenflurbil  | <i>remplacer le nom chimique par le suivant:</i><br>acide (2R)-2-(2-fluoro-[1,1'-biphényl-4-yl])propanoïque  |
| p. 167 | <i>supprimer</i><br>trabedersen  | <i>insérer</i><br>trabédersen  |
| p. 169 | <i>delete/supprimer/suprimáse</i><br>vatreptacogum alfa (activated)                                      | <i>insert/insérer/insértese</i><br>vatreptacogum alfa (activatum)  |

- \* Electronic structure available on Mednet: <http://mednet.who.int/>  
 \* Structure électronique disponible sur Mednet: <http://mednet.who.int/>  
 \* Estructura electrónica disponible en Mednet: <http://mednet.who.int/>

## ANNEX 1

**PROCEDURE FOR THE SELECTION OF RECOMMENDED INTERNATIONAL  
NONPROPRIETARY NAMES FOR PHARMACEUTICAL SUBSTANCES<sup>1</sup>**

The following procedure shall be followed by the World Health Organization (hereinafter also referred to as "WHO") in the selection of recommended international nonproprietary names for pharmaceutical substances, in accordance with resolution WHA3.11 of the World Health Assembly, and in the substitution of such names.

*Article 1* - Proposals for recommended international nonproprietary names and proposals for substitution of such names shall be submitted to WHO on the form provided therefore. The consideration of such proposals shall be subject to the payment of an administrative fee designed only to cover the corresponding costs of the Secretariat of WHO ("the Secretariat"). The amount of this fee shall be determined by the Secretariat and may, from time to time, be adjusted.

*Article 2* - Such proposals shall be submitted by the Secretariat to the members of the Expert Advisory Panel on the International Pharmacopoeia and Pharmaceutical Preparations designated for this purpose, such designated members hereinafter referred to as "the INN Expert Group", for consideration in accordance with the "General principles for guidance in devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances", annexed to this procedure<sup>2</sup>. The name used by the person discovering or first developing and marketing a pharmaceutical substance shall be accepted, unless there are compelling reasons to the contrary.

*Article 3* - Subsequent to the examination provided for in article 2, the Secretariat shall give notice that a proposed international nonproprietary name is being considered.

a) Such notice shall be given by publication in *WHO Drug Information*<sup>3</sup> and by letter to Member States and to national and regional pharmacopoeia commissions or other bodies designated by Member States.

i) Notice shall also be sent to the person who submitted the proposal ("the original applicant") and other persons known to be concerned with a name under consideration.

b) Such notice shall:

i) set forth the name under consideration;

ii) identify the person who submitted the proposal for naming the substance, if so requested by such person;

iii) identify the substance for which a name is being considered;

iv) set forth the time within which comments and objections will be received and the person and place to whom they should be directed;

v) state the authority under which WHO is acting and refer to these rules of procedure.

c) In forwarding the notice, the Secretariat shall request that Member States take such steps as are necessary to prevent the acquisition of proprietary rights in the proposed name during the period it is under consideration by WHO.

*Article 4* - Comments on the proposed name may be forwarded by any person to WHO within four months of the date of publication, under article 3, of the name in *WHO Drug Information*.

<sup>1</sup> See Annex 1 in WHO Technical Report Series, No. 581, 1975. The original text was adopted by the Executive Board in resolution EB15.R7 and amended in resolutions EB43.R9 and EB115.R4.

<sup>2</sup> See Annex 2.

<sup>3</sup> Before 1987, lists of international nonproprietary names were published in the *Chronicle of the World Health Organization*.

*Article 5* - A formal objection to a proposed name may be filed by any interested person within four months of the date of publication, under article 3, of the name in *WHO Drug Information*.

Such objection shall:

- i) identify the person objecting;
- ii) state his or her interest in the name;
- iii) set forth the reasons for his or her objection to the name proposed.

*Article 6* - Where there is a formal objection under article 5, WHO may either reconsider the proposed name or use its good offices to attempt to obtain withdrawal of the objection. Without prejudice to the consideration by WHO of a substitute name or names, a name shall not be selected by WHO as a recommended international nonproprietary name while there exists a formal objection thereto filed under article 5 which has not been withdrawn.

*Article 7* - Where no objection has been filed under article 5, or all objections previously filed have been withdrawn, the Secretariat shall give notice in accordance with subsection (a) of article 3 that the name has been selected by WHO as a recommended international nonproprietary name.

*Article 8* - In forwarding a recommended international nonproprietary name to Member States under article 7, the Secretariat shall:

- a) request that it be recognized as the nonproprietary name for the substance; and
- b) request that Member States take such steps as are necessary to prevent the acquisition of proprietary rights in the name and to prohibit registration of the name as a trademark or trade name.

*Article 9*

a) In the extraordinary circumstance that a previously recommended international nonproprietary name gives rise to errors in medication, prescription or distribution, or a demonstrable risk thereof, because of similarity with another name in pharmaceutical and/or prescription practices, and it appears that such errors or potential errors cannot readily be resolved through other interventions than a possible substitution of a previously recommended international nonproprietary name, or in the event that a previously recommended international nonproprietary name differs substantially from the nonproprietary name approved in a significant number of Member States, or in other such extraordinary circumstances that justify a substitution of a recommended international nonproprietary name, proposals to that effect may be filed by any interested person. Such proposals shall be submitted on the form provided therefore and shall:

- i) identify the person making the proposal;
- ii) state his or her interest in the proposed substitution; and
- iii) set forth the reasons for the proposal; and
- iv) describe, and provide documentary evidence regarding the other interventions undertaken in an effort to resolve the situation, and the reasons why these other interventions were inadequate.

Such proposals may include a proposal for a new substitute international nonproprietary name, devised in accordance with the General principles, which takes into account the pharmaceutical substance for which the new substitute international nonproprietary name is being proposed.

The Secretariat shall forward a copy of the proposal, for consideration in accordance with the procedure described in subsection (b) below, to the INN Expert Group and the original applicant or its successor (if different from the person bringing the proposal for substitution and provided that the original applicant or its successor is known or can be found through diligent effort, including contacts with industry associations).

In addition, the Secretariat shall request comments on the proposal from:

- i) Member States and national and regional pharmacopoeia commissions or other bodies designated by Member States (by including a notice to that effect in the letter referred to in article 3(a), and

ii) any other persons known to be concerned by the proposed substitution.

The request for comments shall:

i) state the recommended international nonproprietary name that is being proposed for substitution (and the proposed substitute name, if provided);

ii) identify the person who submitted the proposal for substitution (if so requested by such person);

iii) identify the substance to which the proposed substitution relates and reasons put forward for substitution;

iv) set forth the time within which comments will be received and the person and place to whom they should be directed; and

v) state the authority under which WHO is acting and refer to these rules of procedure.

Comments on the proposed substitution may be forwarded by any person to WHO within four months of the date of the request for comments.

b) After the time period for comments referred to above has elapsed, the Secretariat shall forward any comments received to the INN Expert Group, the original applicant or its successor and the person bringing the proposal for substitution. If, after consideration of the proposal for substitution and the comments received, the INN Expert Group, the person bringing the proposal for substitution and the original applicant or its successor all agree that there is a need to substitute the previously recommended international nonproprietary name, the Secretariat shall submit the proposal for substitution to the INN Expert Group for further processing.

Notwithstanding the foregoing, the original applicant or its successor shall not be entitled to withhold agreement to a proposal for substitution in the event the original applicant or its successor has no demonstrable continuing interest in the recommended international nonproprietary name proposed for substitution.

In the event that a proposal for substitution shall be submitted to the INN Expert Group for further processing, the INN Expert Group will select a new international nonproprietary name in accordance with the General principles referred to in article 2 and the procedure set forth in articles 3 to 8 inclusive. The notices to be given by the Secretariat under article 3 and article 7, respectively, including to the original applicant or its successor (if not the same as the person proposing the substitution, and provided that the original applicant or its successor is known or can be found through diligent effort, including contacts with industry associations), shall in such event indicate that the new name is a substitute for a previously recommended international nonproprietary name and that Member States may wish to make transitional arrangements in order to accommodate existing products that use the previously recommended international nonproprietary name on their label in accordance with national legislation.

If, after consideration of the proposal for substitution and the comments received in accordance with the procedure described above, the INN Expert Group, the original applicant or its successor and the person bringing the proposal for substitution do not agree that there are compelling reasons for substitution of a previously recommended international nonproprietary name, this name shall be retained (provided always that the original applicant or its successor shall not be entitled to withhold agreement to a proposal for substitution in the event that the original applicant or its successor has no demonstrable continuing interest in the recommended international nonproprietary name proposed to be substituted). In such an event, the Secretariat shall advise the person having proposed the substitution, as well as the original applicant or its successor (if not the same as the person proposing the substitution, and provided that the original applicant or its successor is known or can be found through diligent effort, including contacts with industry associations), Member States, national and regional pharmacopoeia commissions, other bodies designated by Member States, and any other persons known to be concerned by the proposed substitution that, despite a proposal for substitution, it has been decided to retain the previously recommended international nonproprietary name (with a description of the reason(s) why the proposal for substitution was not considered sufficiently compelling).

*Article 10* - A working process, intended to serve as a guide for the INN Expert Group in the implementation of this procedure, is attached hereto as an appendix.

## ANNEX 2

## GENERAL PRINCIPLES FOR GUIDANCE IN DEVISING INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAMES FOR PHARMACEUTICAL SUBSTANCES<sup>1</sup>

1. International Nonproprietary Names (INN) should be distinctive in sound and spelling. They should not be inconveniently long and should not be liable to confusion with names in common use.

2. The INN for a substance belonging to a group of pharmacologically related substances should, where appropriate, show this relationship. Names that are likely to convey to a patient an anatomical, physiological, pathological or therapeutic suggestion should be avoided.

*These primary principles are to be implemented by using the following secondary principles:*

3. In devising the INN of the first substance in a new pharmacological group, consideration should be given to the possibility of devising suitable INN for related substances, belonging to the new group.

4. In devising INN for acids, one-word names are preferred; their salts should be named without modifying the acid name, e.g. "oxacillin" and "oxacillin sodium", "ibufenac" and "ibufenac sodium".

5. INN for substances which are used as salts should in general apply to the active base or the active acid. Names for different salts or esters of the same active substance should differ only in respect of the name of the inactive acid or the inactive base.

For quaternary ammonium substances, the cation and anion should be named appropriately as separate components of a quaternary substance and not in the amine-salt style.

6. The use of an isolated letter or number should be avoided; hyphenated construction is also undesirable.

7. To facilitate the translation and pronunciation of INN, "f" should be used instead of "ph", "t" instead of "th", "e" instead of "ae" or "oe", and "i" instead of "y"; the use of the letters "h" and "k" should be avoided.

8. Provided that the names suggested are in accordance with these principles, names proposed by the person discovering or first developing and marketing a pharmaceutical preparation, or names already officially in use in any country, should receive preferential consideration.

9. Group relationship in INN (see General principle 2) should if possible be shown by using a common stem. The following list contains examples of stems for groups of substances, particularly for new groups. There are many other stems in active use.<sup>2</sup> Where a stem is shown without any hyphens it may be used anywhere in the name.

<b>Latin</b>	<b>English</b>	
-acum	-ac	anti-inflammatory agents, ibufenac derivatives
-adolum	-adol }	analgesics
-adol-	-adol-}	
-astum	-ast	antiasthmatic, antiallergic substances not acting primarily as antihistaminics
-astinum	-astine	antihistaminics
-azepamum	-azepam	diazepam derivatives
bol	bol	steroids, anabolic
-cain-	-cain-	class I antiarrhythmics, procainamide and lidocaine derivatives
-cainum	-caine	local anaesthetics

<sup>1</sup> In its Twentieth report (WHO Technical Report Series, No. 581, 1975), the WHO Expert committee on Nonpropriety Names for Pharmaceutical Substances reviewed the general principles for devising, and the procedures for selecting, INN in the light of developments in pharmaceutical compounds in recent years. The most significant change has been the extension to the naming of synthetic chemical substances of the practice previously used for substances originating in or derived from natural products. This practice involves the use of a characteristic "stem" indicative of a common property of the members of a group. The reason for, and the implications of, the change are fully discussed. The guiding principles were updated during the 13<sup>th</sup> consultation on nonproprietary names for pharmaceutical substances (Geneva, 27-29 April 1983) (PHARM S/NOM 928 13 May 1983, revised 18 August 1983).

<sup>2</sup> A more extensive listing of stems is contained in the working document WHO/PSM/QSM/2006.3 which is regularly updated and can be requested from the INN Programme, WHO, Geneva.

<i>cef-</i>	<i>cef-</i>	antibiotics, cefalosporanic acid derivatives
<i>-cillinum</i>	<i>-cillin</i>	antibiotics, 6-aminopenicillanic acid derivatives
<i>-conazolium</i>	<i>-conazole</i>	systemic antifungal agents, miconazole derivatives
<i>cort</i>	<i>cort</i>	corticosteroids, except prednisolone derivatives
<i>-coxibum</i>	<i>-coxib</i>	selective cyclo-oxygenase inhibitors
<i>-entanum</i>	<i>-entan</i>	endothelin receptor antagonists
<i>gab</i>	<i>gab</i>	gabamimetic agents
<i>gado-</i>	<i>gado-</i>	diagnostic agents, gadolinium derivatives
<i>-gatrarium</i>	<i>-gattran</i>	thrombin inhibitors, antithrombotic agents
<i>gest</i>	<i>gest</i>	steroids, progestogens
<i>gli</i>	<i>gli</i>	antihyperglycaemics
<i>io-</i>	<i>io-</i>	iodine-containing contrast media
<i>-metacinum</i>	<i>-metacin</i>	anti-inflammatory, indometacin derivatives
<i>-mycinum</i>	<i>-mycin</i>	antibiotics, produced by <i>Streptomyces</i> strains
<i>-nidazolium</i>	<i>-nidazole</i>	antiprotozoal substances, metronidazole derivatives
<i>-ololum</i>	<i>-olol</i>	$\beta$ -adrenoreceptor antagonists
<i>-oxacinum</i>	<i>-oxacin</i>	antibacterial agents, nalidixic acid derivatives
<i>-platinum</i>	<i>-platin</i>	antineoplastic agents, platinum derivatives
<i>-poetinum</i>	<i>-poetin</i>	erythropoietin type blood factors
<i>-pril(at)um</i>	<i>-pril(at)</i>	angiotensin-converting enzyme inhibitors
<i>-profenum</i>	<i>-profen</i>	anti-inflammatory substances, ibuprofen derivatives
<i>prost</i>	<i>prost</i>	prostaglandins
<i>-relinum</i>	<i>-relin</i>	pituitary hormone release-stimulating peptides
<i>-sartanium</i>	<i>-sartan</i>	angiotensin II receptor antagonists, antihypertensive (non-peptidic)
<i>-vaptanium</i>	<i>-vaptan</i>	vasopressin receptor antagonists
<i>vin-</i>	<i>vin-</i>	vinca-type alkaloids
<i>-vin-</i>	<i>-vin-}</i>	

## ANNEXE 1

## PROCEDURE A SUIVRE EN VUE DU CHOIX DE DENOMINATIONS COMMUNES INTERNATIONALES RECOMMANDEES POUR LES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES<sup>1</sup>

L'Organisation mondiale de la Santé (également désignée ci-après sous l'appellation « OMS ») observe la procédure exposée ci-dessous pour l'attribution de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques, conformément à la résolution WHA3.11 de l'Assemblée mondiale de la Santé, et pour le remplacement de telles dénominations.

*Article 1* - Les propositions de dénominations communes internationales recommandées et les propositions de remplacement de telles dénominations sont soumises à l'OMS sur la formule prévue à cet effet. L'examen de telles propositions est soumis au paiement d'une taxe administrative destinée uniquement à couvrir les coûts correspondants assumés par le Secrétariat de l'OMS (« le Secrétariat »). Le montant de cette taxe est déterminé par le Secrétariat et peut être modifié de temps à autre.

*Article 2* - Ces propositions sont soumises par le Secrétariat aux experts désignés à cette fin parmi les personnalités inscrites au Tableau d'experts de la Pharmacopée internationale et des Préparations pharmaceutiques, ci-après désignés sous l'appellation « le Groupe d'experts des DCI » ; elles sont examinées par les experts conformément aux « Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales pour les substances pharmaceutiques » reproduites ci-après<sup>2</sup>. La dénomination acceptée est la dénomination employée par la personne qui découvre ou qui, la première, fabrique et lance sur le marché une substance pharmaceutique, à moins que des raisons majeures n'obligent à s'écarter de cette règle.

<sup>1</sup> Voir annexe 1 dans OMS, Série de Rapports techniques, N° 581, 1975. Le texte original a été adopté par le Conseil exécutif dans sa résolution EB15.R7 et amendé dans ses résolutions EB43.R9 et EB115.R4.

<sup>2</sup> Voir annexe 2.

*Article 3* - Après l'examen prévu à l'article 2, le Secrétariat notifie qu'un projet de dénomination commune internationale est à l'étude.

a) Cette notification est faite par une insertion dans *WHO Drug Information*<sup>1</sup> et par l'envoi d'une lettre aux Etats Membres et aux commissions nationales et régionales de pharmacopée ou autres organismes désignés par les Etats Membres.

i) Notification est également faite à la personne qui a soumis la proposition (« le demandeur initial ») et à d'autres personnes portant à la dénomination mise à l'étude un intérêt notoire.

b) Cette notification contient les indications suivantes :

i) dénomination mise à l'étude;

ii) nom de l'auteur de la proposition tendant à attribuer une dénomination à la substance, si cette personne le demande ;

iii) définition de la substance dont la dénomination est mise à l'étude ;

iv) délai pendant lequel seront reçues les observations et les objections à l'égard de cette dénomination ; nom et adresse de la personne habilitée à recevoir ces observations et objections ;

v) mention des pouvoirs en vertu desquels agit l'OMS et référence au présent règlement.

c) En envoyant cette notification, le Secrétariat demande aux Etats Membres de prendre les mesures nécessaires pour prévenir l'acquisition de droits de propriété sur la dénomination proposée pendant la période au cours de laquelle cette dénomination est mise à l'étude par l'OMS.

*Article 4* - Des observations sur la dénomination proposée peuvent être adressées à l'OMS par toute personne, dans les quatre mois qui suivent la date de publication de la dénomination dans *WHO Drug Information* (voir l'article 3).

*Article 5* - Toute personne intéressée peut formuler une objection formelle contre la dénomination proposée dans les quatre mois qui suivent la date de publication de la dénomination dans *WHO Drug Information* (voir l'article 3).

Cette objection doit s'accompagner des indications suivantes :

i) nom de l'auteur de l'objection ;

ii) intérêt qu'il ou elle porte à la dénomination en cause ;

iii) raisons motivant l'objection contre la dénomination proposée.

*Article 6* - Lorsqu'une objection formelle est formulée en vertu de l'article 5, l'OMS peut soit soumettre la dénomination proposée à un nouvel examen, soit intervenir pour tenter d'obtenir le retrait de l'objection. Sans préjudice de l'examen par l'OMS d'une ou de plusieurs appellations de remplacement, l'OMS n'adopte pas d'appellation comme dénomination commune internationale recommandée tant qu'une objection formelle présentée conformément à l'article 5 n'est pas levée.

*Article 7* - Lorsqu'il n'est formulé aucune objection en vertu de l'article 5, ou que toutes les objections présentées ont été levées, le Secrétariat fait une notification conformément aux dispositions du paragraphe a) de l'article 3, en indiquant que la dénomination a été choisie par l'OMS en tant que dénomination commune internationale recommandée.

*Article 8* - En communiquant aux Etats Membres, conformément à l'article 7, une dénomination commune internationale recommandée, le Secrétariat :

a) demande que cette dénomination soit reconnue comme dénomination commune de la substance considérée ; et  
b) demande aux Etats Membres de prendre les mesures nécessaires pour prévenir l'acquisition de droits de propriété sur cette dénomination et interdire le dépôt de cette dénomination comme marque ou appellation commerciale.

<sup>1</sup> Avant 1987, les listes de dénominations communes internationales étaient publiées dans la *Chronique de l'Organisation mondiale de la Santé*.

*Article 9 -*

a) Dans le cas exceptionnel où une dénomination commune internationale déjà recommandée donne lieu à des erreurs de médication, de prescription ou de distribution ou en comporte un risque démontrable, en raison d'une similitude avec une autre appellation dans la pratique pharmaceutique et/ou de prescription, et où il apparaît que ces erreurs ou ces risques d'erreur ne peuvent être facilement évités par d'autres interventions que le remplacement éventuel d'une dénomination commune internationale déjà recommandée, ou dans le cas où une dénomination commune internationale déjà recommandée diffère sensiblement de la dénomination commune approuvée dans un nombre important d'Etats Membres, ou dans d'autres circonstances exceptionnelles qui justifient le remplacement d'une dénomination commune internationale recommandée, toute personne intéressée peut formuler une proposition dans ce sens. Cette proposition est présentée sur la formule prévue à cet effet et doit s'accompagner des indications suivantes :

- i) nom de l'auteur de la proposition ;
- ii) intérêt qu'il ou elle porte au remplacement proposé ;
- iii) raisons motivant la proposition ; et
- iv) description, faits à l'appui, des autres interventions entreprises pour tenter de régler le problème et exposé des raisons pour lesquelles ces interventions ont échoué.

Les propositions peuvent comprendre une proposition de nouvelle dénomination commune internationale de remplacement, établie conformément aux Directives générales, compte tenu de la substance pharmaceutique pour laquelle la nouvelle dénomination commune internationale de remplacement est proposée.

Le Secrétariat transmet une copie de la proposition pour examen, conformément à la procédure exposée plus loin au paragraphe b), au Groupe d'experts des DCI et au demandeur initial ou à son successeur (s'il s'agit d'une personne différente de celle qui a formulé la proposition de remplacement et pour autant que le demandeur initial ou son successeur soit connu ou puisse être retrouvé moyennant des efforts diligents, notamment des contacts avec les associations industrielles).

De plus, le Secrétariat demande aux entités et personnes ci-après de formuler des observations sur la proposition :

- i) les Etats Membres et les commissions nationales et régionales de pharmacopée ou d'autres organismes désignés par les Etats Membres (en insérant une note à cet effet dans la lettre mentionnée à l'article 3.a), et
- ii) toutes autres personnes portant au remplacement proposé un intérêt notoire.

La demande d'observations contient les indications suivantes :

- i) dénomination commune internationale recommandée pour laquelle un remplacement est proposé (et la dénomination de remplacement proposée, si elle est fournie) ;
- ii) nom de l'auteur de la proposition de remplacement (si cette personne le demande) ;
- iii) définition de la substance faisant l'objet du remplacement proposé et raisons avancées pour le remplacement ;
- iv) délai pendant lequel seront reçus les commentaires et nom et adresse de la personne habilitée à recevoir ces commentaires ; et
- v) mention des pouvoirs en vertu desquels agit l'OMS et référence au présent règlement.

Des observations sur la proposition de remplacement peuvent être communiquées par toute personne à l'OMS dans les quatre mois qui suivent la date de la demande d'observations.

b) Une fois échu le délai prévu ci-dessus pour la communication d'observations, le Secrétariat transmet les observations reçues au Groupe d'experts des DCI, au demandeur initial ou à son successeur et à l'auteur de la proposition de remplacement. Si, après avoir examiné la proposition de remplacement et les observations reçues, le Groupe d'experts des DCI, l'auteur de la proposition de remplacement et le demandeur initial ou son successeur reconnaissent tous qu'il est nécessaire de remplacer la dénomination commune internationale déjà recommandée, le Secrétariat soumet la proposition de remplacement au Groupe d'experts des DCI pour qu'il y donne suite.

Nonobstant ce qui précède, le demandeur initial ou son successeur n'est pas habilité à refuser son accord à une proposition de remplacement au cas où il ne peut être démontré qu'il porte un intérêt durable à la dénomination commune internationale recommandée qu'il est proposé de remplacer.

Dans le cas où une proposition de remplacement est soumise au Groupe d'experts des DCI pour qu'il y donne suite, le Groupe choisit une nouvelle dénomination commune internationale conformément aux Directives générales mentionnées à l'article 2 et selon la procédure décrite dans les articles 3 à 8 inclus. La notification faite par le Secrétariat en vertu de l'article 3 et de l'article 7, respectivement, y compris au demandeur initial ou à son successeur (si ce n'est pas la même personne que celle qui a proposé le remplacement et pour autant que le demandeur initial ou son successeur soit connu ou puisse être retrouvé moyennant des efforts diligents, notamment des contacts avec les associations industrielles), doit dans un tel cas indiquer que la nouvelle dénomination remplace une dénomination commune internationale déjà recommandée et que les Etats Membres peuvent souhaiter prendre des mesures transitoires pour les produits existants qui utilisent la dénomination commune internationale déjà recommandée sur leur étiquette conformément à la législation nationale.

Si, après examen de la proposition de remplacement et des observations communiquées conformément à la procédure exposée plus haut, le Groupe d'experts des DCI, le demandeur initial ou son successeur et l'auteur de la proposition de remplacement ne s'accordent pas sur le fait qu'il y a des raisons impératives de remplacer une dénomination commune internationale déjà recommandée, cette dernière est conservée (étant entendu toujours que le demandeur initial ou son successeur n'est pas habilité à refuser son accord à une proposition de remplacement au cas où il ne peut être démontré qu'il porte un intérêt durable à la dénomination commune internationale recommandée qu'il est proposé de remplacer). Dans un tel cas, le Secrétariat informe l'auteur de la proposition de remplacement, ainsi que le demandeur initial ou son successeur (s'il s'agit d'une personne différente de celle qui a formulé la proposition de remplacement et pour autant que le demandeur initial ou son successeur soit connu ou puisse être retrouvé moyennant des efforts diligents, notamment des contacts avec les associations industrielles), les Etats Membres, les commissions nationales et régionales de pharmacopée, les autres organismes désignés par les Etats Membres et toutes autres personnes portant un intérêt notoire au remplacement proposé que, malgré une proposition de remplacement, il a été décidé de conserver la dénomination commune internationale déjà recommandée (avec une brève description de la ou des raisons pour lesquelles la proposition de remplacement n'a pas été jugée suffisamment impérative).

*Article 10* - Une méthode de travail, destinée à servir de guide pour le Groupe d'experts des DCI en vue de la mise en œuvre de cette procédure, est jointe en appendice au présent texte.

## ANNEXE 2

### DIRECTIVES GENERALES POUR LA FORMATION DE DENOMINATIONS COMMUNES INTERNATIONALES APPLICABLES AUX SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES<sup>1</sup>

1. Les dénominations communes internationales (DCI) devront se distinguer les unes des autres par leur consonance et leur orthographe. Elles ne devront pas être d'une longueur excessive, ni prêter à confusion avec des appellations déjà couramment employées.
2. La DCI de chaque substance devra, si possible, indiquer sa parenté pharmacologique. Les dénominations susceptibles d'évoquer pour les malades des considérations anatomiques, physiologiques, pathologiques ou thérapeutiques devront être évitées dans la mesure du possible.

*Outre ces deux principes fondamentaux, on respectera les principes secondaires suivants :*

3. Lorsqu'on formera la DCI de la première substance d'un nouveau groupe pharmacologique, on tiendra compte de la possibilité de former ultérieurement d'autres DCI appropriées pour les substances apparentées du même groupe.

<sup>1</sup> Dans son vingtième rapport (OMS, Série de Rapports techniques, N° 581, 1975), le Comité OMS d'experts des Dénominations communes pour les Substances pharmaceutiques a examiné les directives générales pour la formation des dénominations communes internationales et la procédure à suivre en vue de leur choix, compte tenu de l'évolution du secteur pharmaceutique au cours des dernières années. La modification la plus importante a été l'extension aux substances de synthèse de la pratique normalement suivie pour désigner les substances tirées ou dérivées de produits naturels. Cette pratique consiste à employer des syllabes communes ou groupes de syllabes communes (segments-clés) qui sont caractéristiques et indiquent une propriété commune aux membres du groupe des substances pour lequel ces segments-clés ont été retenus. Les raisons et les conséquences de cette modification ont fait l'objet de discussions approfondies. Les directives ont été mises à jour lors de la treizième consultation sur les dénominations communes pour les substances pharmaceutiques (Genève, 27-29 avril 1983) (PHARM S/NOM 928, 13 mai 1983, révision en date du 18 août 1983).

4. Pour former des DCI des acides, on utilisera de préférence un seul mot. Leurs sels devront être désignés par un terme qui ne modifie pas le nom de l'acide d'origine : par exemple «oxacilline» et «oxacilline sodique», «ibufénac» et «ibufénac sodique».

5. Les DCI pour les substances utilisées sous forme de sels devront en général s'appliquer à la base active (ou à l'acide actif). Les dénominations pour différents sels ou esters d'une même substance active ne différeront que par le nom de l'acide inactif (ou de la base inactive).

En ce qui concerne les substances à base d'ammonium quaternaire, la dénomination s'appliquera de façon appropriée au cation et à l'anion en tant qu'éléments distincts d'une substance quaternaire. On évitera de choisir une désignation évoquant un sel aminé.

6. On évitera d'ajouter une lettre ou un chiffre isolé ; en outre, on renoncera de préférence au trait d'union.

7. Pour simplifier la traduction et la prononciation des DCI, la lettre « f » sera utilisée à la place de « ph », « t » à la place de « th », « e » à la place de « ae » ou « oe », et « i » à la place de « y » ; l'usage des lettres « h » et « k » sera aussi évité.

8. On retiendra de préférence, pour autant qu'elles respectent les principes énoncés ici, les dénominations proposées par les personnes qui ont découvert ou qui, les premières, ont fabriqué et lancé sur le marché les préparations pharmaceutiques considérées, ou les dénominations déjà officiellement adoptées par un pays.

9. La parenté entre substances d'un même groupe (voir Directive générale 2) sera si possible indiquée dans les DCI par l'emploi de segments-clés communs. La liste ci-après contient des exemples de segments-clés pour des groupes de substances, surtout pour des groupes récents. Il y a beaucoup d'autres segments-clés en utilisation active.<sup>1</sup> Les segments-clés indiqués sans trait d'union pourront être insérés n'importe où dans une dénomination.

Latin	Français	
-acum	-ac	substances anti-inflammatoires du groupe de l'ibufénac
-adolum	-adol	
-adol-	-adol-	analgésiques
-astum	-ast	
-astinum	-astine	antiasthmatiques, antiallergiques n'agissant pas principalement en tant qu'antihistaminiques
-azepamum	-azéпам	antihistaminiques
bol	bol	substances du groupe du diazépam
-caïn-	-caïn-	stéroïdes anabolisants
-cainum	-caine	antiarythmiques de classe I, dérivés du procaïnamide et de la lidocaïne
cef-	cef-	anesthésiques locaux
-cillinum	-cilline	antibiotiques, dérivés de l'acide céphalosporanique
-conazolium	-conazole	antibiotiques, dérivés de l'acide 6-aminopénicillanique
cort	cort	agents antifongiques systémiques du groupe du miconazole
-coxibum	-coxib	corticostéroïdes, autres que les dérivés de la prednisolone
-entanum	-entan	inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase
gab	gab	antagonistes du récepteur de l'endothéline
gado-	gado-	gabamimétiques
-gatronum	-gatron	agents diagnostiques, dérivés du gadolinium
gest	gest	antithrombines, antithrombotiques
gli	gli	stéroïdes progestogènes
io-	io-	antihyperglycémiant
-metacinum	-métacine	produits de contraste iodés
-mycinum	-mycine	substances anti-inflammatoires du groupe de l'indométacine
-nidazolium	-nidazole	antibiotiques produits par des souches de <i>Streptomyces</i>
-ololum	-olol	substances antiprotozoaires du groupe du métronidazole
-oxacinum	-oxacine	antagonistes des récepteurs β-adrénérgiques
-platinum	-platine	substances antibactériennes du groupe de l'acide nalidixique
-poetinum	-poéline	antinéoplasiques, dérivés du platine
-pril(at)um	-pril(ate)	facteurs sanguins de type érythropoïétine
-profenum	-profène	inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
prost	prost	substances anti-inflammatoires du groupe de l'ibuprofène
		prostaglandines

<sup>1</sup> Une liste plus complète de segments-clés est contenue dans le document de travail WHO/PSM/QSM/2006.3 qui est régulièrement mis à jour et qui peut être demandé auprès du programme des DCI, OMS, Genève.

-relinum	-réline	peptides stimulant la libération d'hormones hypophysaires
-sartanum	-sartan	antagonistes d'un récepteur de l'angiotensine II, antihypertenseurs (non peptidiques)
-vaptanum	-vaptan	antagonistes du récepteur de la vasopressine
vin-	vin- }	alcaloïdes du type vinca
-vin-	-vin- }	

## ANEXO 1

### PROCEDIMIENTO DE SELECCIÓN DE DENOMINACIONES COMUNES INTERNACIONALES RECOMENDADAS PARA SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS<sup>1</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) seguirá el procedimiento que se expone a continuación tanto para seleccionar denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas, de conformidad con lo dispuesto en la resolución WHA3.11, como para sustituir esas denominaciones.

*Artículo 1* - Las propuestas de denominaciones comunes internacionales recomendadas y las propuestas de sustitución de esas denominaciones se presentarán a la OMS en los formularios que se proporcionen a estos efectos. El estudio de estas propuestas estará sujeto al pago de una tasa destinada a sufragar los costos de administración que ello suponga para la Secretaría de la OMS («la Secretaría»). La Secretaría establecerá la cuantía de esa tasa y podrá ajustarla periódicamente.

*Artículo 2* - Estas propuestas serán sometidas por la Secretaría a los miembros del Cuadro de Expertos en Farmacopea Internacional y Preparaciones Farmacéuticas encargados de su estudio, en adelante designados como «el Grupo de Expertos en DCI», para que las examinen de conformidad con los «Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas», anexos a este procedimiento.<sup>2</sup> A menos que haya poderosas razones en contra, la denominación aceptada será la empleada por la persona que haya descubierto o fabricado y comercializado por primera vez esa sustancia farmacéutica.

*Artículo 3* - Tras el examen al que se refiere el artículo 2, la Secretaría notificará que está en estudio un proyecto de denominación internacional.

a) Esa notificación se hará mediante una publicación en *Información Farmacéutica OMS*<sup>3</sup> y el envío de una carta a los Estados Miembros y a las comisiones nacionales y regionales de las farmacopeas u otros organismos designados por los Estados Miembros.

i) La notificación será enviada también a la persona que haya presentado la propuesta («el solicitante inicial») y a otras personas que tengan un interés especial en una denominación objeto de estudio.

b) En esa notificación se incluirán los siguientes datos:

i) la denominación sometida a estudio;

ii) la identidad de la persona que ha presentado la propuesta de denominación de la sustancia, si lo pide esa persona;

iii) la identidad de la sustancia cuya denominación está en estudio;

iv) el plazo fijado para recibir observaciones y objeciones, así como el nombre y la dirección de la persona a quien deban dirigirse; y

v) los poderes conferidos para el caso a la OMS y una referencia al presente procedimiento.

<sup>1</sup> Véase el anexo 1 en OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 581, 1975. El texto vigente fue adoptado por el Consejo Ejecutivo en su resolución EB15.R7 y modificado en las resoluciones EB43.R9 y EB115.R4..

<sup>2</sup> Véase el anexo 2.

<sup>3</sup> Hasta 1987 las listas de DCI se publicaban en la *Crónica de la Organización Mundial de la Salud*.

c) Al enviar esa notificación, la Secretaría solicitará de los Estados Miembros la adopción de todas las medidas necesarias para impedir la adquisición de derechos de patente sobre la denominación propuesta, durante el periodo en que la OMS la tenga en estudio.

*Artículo 4* - Toda persona puede formular a la OMS observaciones sobre la denominación propuesta dentro de los cuatro meses siguientes a su publicación en *Información Farmacéutica OMS*, conforme a lo dispuesto en el artículo 3.

*Artículo 5* - Toda persona interesada puede presentar una objeción formal a una denominación propuesta dentro de los cuatro meses siguientes a su publicación en *Información Farmacéutica OMS*, conforme a lo dispuesto en el artículo 3. Esa objeción deberá acompañarse de los siguientes datos:

- i) la identidad de la persona que formula la objeción;
- ii) las causas que motivan su interés por la denominación; y
- iii) las causas que motivan su objeción a la denominación propuesta.

*Artículo 6* - Cuando se haya presentado una objeción formal en la forma prevista en el artículo 5, la OMS podrá reconsiderar el nombre propuesto o utilizar sus buenos oficios para intentar lograr que se retire la objeción. La OMS no seleccionará como denominación común internacional una denominación a la que se haya hecho una objeción formal, presentada según lo previsto en el artículo 5, que no haya sido retirada, todo ello sin perjuicio de que la Organización examine otra denominación o denominaciones sustitutivas.

*Artículo 7* - Cuando no se haya formulado ninguna objeción en la forma prevista en el artículo 5, o cuando todas las objeciones presentadas hayan sido retiradas, la Secretaría notificará, conforme a lo dispuesto en el párrafo a) del artículo 3, que la denominación ha sido seleccionada por la OMS como denominación común internacional recomendada.

*Artículo 8* - Al comunicar a los Estados Miembros una denominación común internacional, conforme a lo previsto en el artículo 7, la Secretaría:

- a) solicitará que esta denominación sea reconocida como denominación común para la sustancia de que se trate; y
- b) solicitará a los Estados Miembros que adopten todas las medidas necesarias para impedir la adquisición de derechos de patente sobre la denominación, y prohíban que sea registrada como marca de fábrica o como nombre comercial.

*Artículo 9*

a) En el caso excepcional de que, debido a su semejanza con otra denominación utilizada en las prácticas farmacéuticas y/o de prescripción, una denominación común internacional recomendada anteriormente ocasione errores de medicación, prescripción o distribución, o suponga un riesgo manifiesto de que esto ocurra, y parezca que tales errores o potenciales errores no sean fácilmente subsanables con otras medidas que no sean la posible sustitución de esa denominación común internacional recomendada anteriormente; en el caso de que una denominación común internacional recomendada anteriormente difiera considerablemente de la denominación común aprobada en un número importante de Estados Miembros, o en otras circunstancias excepcionales que justifiquen el cambio de una denominación común internacional recomendada, cualquier persona interesada puede presentar propuestas en este sentido. Esas propuestas se presentarán en los formularios que se proporcionen a estos efectos e incluirán los siguientes datos:

- i) la identidad de la persona que presenta la propuesta;
- ii) las causas que motivan su interés en la sustitución propuesta;
- iii) las causas que motivan la propuesta; y
- iv) una descripción, acompañada de pruebas documentales, de las otras medidas que se hayan adoptado con el fin de resolver la situación y de los motivos por los cuales dichas medidas no han sido suficientes.

Entre esas propuestas podrá figurar una relativa a una nueva denominación común internacional sustitutiva, formulada con arreglo a los Principios generales y que tenga en cuenta la sustancia farmacéutica para la que se proponga la nueva denominación común internacional sustitutiva.

La Secretaría enviará al Grupo de Expertos en DCI y al solicitante inicial o a su sucesor (en el caso de que sea

una persona diferente de la que ha presentado la propuesta de sustitución y siempre que el solicitante inicial o su sucesor sean conocidos o puedan ser encontrados mediante esfuerzos diligentes, como el contacto con las asociaciones industriales) una copia de la propuesta, para que sea examinada de conformidad con el procedimiento descrito en el párrafo b) *infra*.

Además, la Secretaría solicitará observaciones sobre la propuesta:

i) a los Estados Miembros y a las comisiones nacionales y regionales de las farmacopeas u otros organismos designados por los Estados Miembros (ello se hará incluyendo una notificación a tal efecto en la carta a la que se refiere el párrafo a) del artículo 3), y

ii) a cualquier persona que tenga un interés especial en la sustitución propuesta.

Al solicitar que se formulen estas observaciones se facilitarán los siguientes datos:

i) la denominación común internacional recomendada que se propone sustituir (y la denominación sustitutiva propuesta, si se ha facilitado);

ii) la identidad de la persona que ha presentado la propuesta de sustitución (si lo pide esa persona);

iii) la identidad de la sustancia a la que se refiere la sustitución propuesta y las razones para presentar la propuesta de sustitución;

iv) el plazo fijado para recibir observaciones, así como el nombre y la dirección de la persona a quien deban dirigirse; y

v) los poderes conferidos para el caso a la OMS y una referencia al presente procedimiento.

Toda persona puede formular a la OMS observaciones sobre la sustitución propuesta dentro de los cuatro meses siguientes a la fecha en que se realizó la solicitud de observaciones.

b) Una vez agotado el mencionado plazo para la formulación de observaciones, la Secretaría enviará todos los comentarios recibidos al Grupo de Expertos en DCI, al solicitante inicial o a su sucesor, y a la persona que haya presentado la propuesta de sustitución. Si después de examinar la propuesta de sustitución y las observaciones recibidas, el Grupo de Expertos en DCI, la persona que haya presentado la propuesta de sustitución y el solicitante inicial, o su sucesor, están de acuerdo en la necesidad de sustituir la denominación común internacional recomendada anteriormente, la Secretaría remitirá la propuesta de sustitución al Grupo de Expertos en DCI para que la tramite. No obstante lo anterior, el solicitante inicial o su sucesor no tendrán derecho a impedir el acuerdo sobre una propuesta de sustitución en el caso de que hayan dejado de tener un interés demostrable en la denominación común internacional cuya sustitución se propone.

En caso de que la propuesta de sustitución sea presentada al Grupo de Expertos en DCI para que la tramite, este grupo seleccionará una nueva denominación común internacional de conformidad con los Principios generales a los que se refiere el artículo 2 y al procedimiento establecido en los artículos 3 a 8 inclusive. En ese caso, en las notificaciones que la Secretaría ha de enviar con arreglo a los artículos 3 y 7, respectivamente, incluida la notificación al solicitante inicial o a su sucesor (en el caso de que no sea la misma persona que propuso la sustitución y siempre que el solicitante inicial o su sucesor sean conocidos o puedan ser encontrados mediante esfuerzos diligentes, como el contacto con las asociaciones industriales), se indicará que la nueva denominación sustituye a una denominación común internacional recomendada anteriormente y que los Estados Miembros podrán, si lo estiman oportuno, adoptar disposiciones transitorias aplicables a los productos existentes en cuya etiqueta se utilice, con arreglo a la legislación nacional, la denominación común internacional recomendada anteriormente que se haya sustituido.

En caso de que, después de haber estudiado la propuesta de sustitución y los comentarios recibidos de conformidad con el procedimiento descrito anteriormente, el Grupo de Expertos en DCI, el solicitante inicial o su sucesor y la persona que haya presentado la propuesta de sustitución no lleguen a un acuerdo sobre la existencia de razones poderosas para sustituir una denominación común internacional recomendada anteriormente, esta denominación se mantendrá (siempre en el entendimiento de que el solicitante inicial o su sucesor no tendrán derecho a impedir el acuerdo sobre una propuesta de sustitución en el caso de que hayan dejado de tener un interés demostrable en la denominación común internacional cuya sustitución se propone). En ese caso, la Secretaría comunicará a la persona que haya propuesto la sustitución, así como

al solicitante inicial o a su sucesor (en el caso de que no sea la misma persona que propuso la sustitución y siempre que el solicitante inicial o su sucesor sean conocidos o puedan ser encontrados mediante esfuerzos diligentes, como el contacto con las asociaciones industriales), a los Estados Miembros, a las comisiones nacionales y regionales de las farmacopeas o a otros organismos designados por los Estados Miembros y a cualquier otra persona que tenga interés en la sustitución propuesta, que, pese a la presentación de una propuesta de sustitución, se ha decidido mantener la denominación común internacional recomendada anteriormente (con una descripción de la o las razones por las que se ha considerado que la propuesta de sustitución no estaba respaldada por razones suficientemente poderosas).

*Artículo 10* - A fin de proporcionar orientación al Grupo de Expertos en DCI para la aplicación del presente procedimiento, se incluye como apéndice un texto relativo al método de trabajo.

## ANEXO 2

### PRINCIPIOS GENERALES DE ORIENTACIÓN PARA FORMAR DENOMINACIONES COMUNES INTERNACIONALES PARA SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS<sup>1</sup>

1. Las denominaciones comunes internacionales (DCI) deberán diferenciarse tanto fonética como ortográficamente. No deberán ser incómodamente largas, ni dar lugar a confusión con denominaciones de uso común.
  2. La DCI de una sustancia que pertenezca a un grupo de sustancias farmacológicamente emparentadas deberá mostrar apropiadamente este parentesco. Deberán evitarse las denominaciones que puedan tener connotaciones anatómicas, fisiológicas, patológicas o terapéuticas para el paciente.
- Estos principios primarios se pondrán en práctica utilizando los siguientes principios secundarios:*
3. Al idear la DCI de la primera sustancia de un nuevo grupo farmacológico, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de poder formar DCI convenientes para las sustancias emparentadas que se agreguen al nuevo grupo.
  4. Al idear DCI para ácidos, se preferirán las de una sola palabra; sus sales deberán denominarse sin modificar el nombre del ácido: p. ej. «oxacilina» y «oxacilina sódica», «ibufenaco» y «ibufenaco sódico».
  5. Las DCI para las sustancias que se usan en forma de sal deberán en general aplicarse a la base activa o al ácido activo. Las denominaciones para diferentes sales o ésteres de la misma sustancia activa solamente deberán diferir en el nombre del ácido o de la base inactivos.  
En los compuestos de amonio cuaternario, el catión y el anión deberán denominarse adecuadamente por separado, como componentes independientes de una sustancia cuaternaria y no como sales de una amina.
  6. Deberá evitarse el empleo de letras o números aislados; también es indeseable el empleo de guiones.
  7. Para facilitar la traducción y la pronunciación, se emplearán de preferencia las letras «f» en lugar de «ph», «t» en lugar de «th», «e» en lugar de «æ» u «œ», e «i» en lugar de «y»; se deberá evitar el empleo de las letras «h» y «k».
  8. Siempre que las denominaciones propuestas estén de acuerdo con estos principios, recibirán una consideración preferente las denominaciones propuestas por la persona que haya descubierto las sustancias, o que fabrique y comercialice por primera vez una sustancia farmacéutica, así como las denominaciones ya adoptadas oficialmente en cualquier país.
  9. El parentesco entre sustancias del mismo grupo se pondrá de manifiesto en las DCI (véase el Principio 2) utilizando una partícula común. En la lista que figura a continuación se indican ejemplos de partículas para grupos de sustancias, en particular para grupos nuevos. Existen muchas otras partículas que se usan habitualmente.<sup>2</sup> Cuando una partícula aparece sin guión alguno, puede utilizarse en cualquier lugar de la palabra.

<sup>1</sup> En su 20º informe (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 581, 1975), el Comité de Expertos de la OMS en Denominaciones Comunes para las Sustancias Farmacéuticas revisó los Principios generales para formar denominaciones comunes internacionales (DCI), y su procedimiento de selección, a la luz de las novedades registradas en los últimos años en materia de compuestos farmacéuticos. El cambio más importante había consistido en hacer extensivo a la denominación de sustancias químicas sintéticas el método utilizado hasta entonces para las sustancias originadas en productos naturales o derivadas de éstos. Dicho método conlleva la utilización de una «partícula» característica que indica una propiedad común a los miembros de un grupo. En el citado informe se examinan en detalle las razones y consecuencias de este cambio. Los Principios generales de orientación se actualizaron durante la 13ª consulta sobre denominaciones comunes para sustancias farmacéuticas (Ginebra, 27 a 29 de abril de 1983) (PHARM S/NOM 928, 13 de mayo de 1983, revisado el 18 de agosto de 1983).

<sup>2</sup> En el documento de trabajo WHO/PSM/QSM/2006.3, que se actualiza periódicamente y puede solicitarse al Programa sobre Denominaciones Comunes Internacionales, OMS, Ginebra, figura una lista más amplia de partículas.

