

Información de Medicamentos

Selección de "WHO Drug Information" Vol. 22, Nº 4, publicación de World Health Organization

Índice

Armonización Internacional

ICDRA: las agencias de medicamentos deciden futuras medidas 145

Surge en el horizonte ICH-Q11: desarrollo y fabricación de sustancias farmacéuticas 162

Actualización en Farmacovigilancia

Estrategias para el Desarrollo de la Farmacovigilancia: un enfoque internacional 167

Armonización y farmacovigilancia
Mercados mundiales y la seguridad del paciente 168

Farmacovigilancia y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica 169

La experiencia del desarrollo de la farmacovigilancia en España

Medicamentos falsificados e ilegítimos 170

Medicamentos falsificados e ilegítimos desde la perspectiva de las Américas 172

Grupo de Trabajo para el Combate a la Falsificación de Medicamentos de la Red Panamericana para la

Armonización de la Reglamentación Farmacéutica 174

Programa Nacional de Pesquisa de Medicamentos Ilegítimos en Argentina 174

Requisitos administrativos de trazabilidad para la adquisición de medicamentos 175

El compromiso de la industria en la lucha contra el fraude y la falsificación de medicamentos 176

Acceso a medicamentos

Mejores medicamentos para niños: el camino por recorrer 179

Temas de seguridad y eficacia

Erlotinib: insuficiencia hepática y síndrome hepatorenal 183

Toxina botulínica tipo A y su diseminación a distancia 183

Revisión de seguridad de bifosfonatos 184

Agonistas dopaminérgicos derivados del ergot: reacciones fibróticas 185

Uso de antibióticos en partos prematuros 186

Inmunoglobulina intravenosa: lesión pulmonar asociada a transfusiones 186

Alemtuzumab: muertes relacionadas con infecciones 187

Teofilina: estrecha ventana terapéutica y posible uso incorrecto 188

Cloruro de cesio y arritmias ventriculares 188

Hiponatremia inducida por fármacos 188

Productos para adelgazar adulterados con sibutramina 189

Fenitoína y fosfenitoína: reacciones cutáneas graves 190

Etoricoxib: riesgos de hipertensión 191

Efalizumab: actualización del prospecto 192

Osetamivir: trastornos hepáticos y cutáneos 192

Acciones reguladoras y novedades

Rimonabant: suspensión de la autorización de comercialización 197

Vacunas antigripales: invierno de 2009 197

Un nuevo comité reemplazará el Australian Adverse Drug Reaction

Continúa...

Committee (ADRAC).	198	Publicaciones, información y eventos recientes	
Opinión positiva sobre el medicamento huérfano número 50	199	FIP y el futuro de la farmacia hospitalaria	205
Televancina: retiran solicitud de autorización de comercialización	199	Evaluación, monitorización y cuantificación de las situaciones farmacéuticas	205
Docetaxel: retiran solicitud para extensión de la indicación	199	Éxito del Foro Europeo de Farmacéuticos	206
Ciclosporina oftálmica: retiran solicitud de autorización de comercialización	200	Herramienta de gestión de adquisiciones y suministros	207
Opiniones positivas sobre planes de investigación pediátrica	200	Informe sobre medicamentos esenciales para niños	207
Productos biosimilares: actualización de los organismos reguladores	202	Mercado de antipalúdicos en Uganda	207
		El derecho al acceso a los medicamentos	208
		Nuevo ejemplar del boletín informativo de precios de la Health Action International /OMS	208

Armonización Internacional

ICDRA: las agencias de medicamentos deciden futuras medidas

La 13ª Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA, por sus siglas en inglés), celebrada en Berna, Suiza, del 16 al 19 de septiembre de 2008, brindó nuevamente a los organismos reguladores de medicamentos la oportunidad única de reunirse y de discutir sobre algunos desafíos concretos de la reglamentación farmacéutica.

En esta ocasión, la reunión de la ICDRA fue organizada por la Agencia Suiza de Productos Terapéuticos, Swissmedic, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS). El evento fue valorado muy positivamente por la función que desarrolla de manera continuada, estableciendo un foro donde funcionarios de organismos reguladores de países desarrollados y en vías de desarrollo pueden debatir abiertamente temas de urgencia y relevancia internacional. A la reunión de la ICDRA asistieron más de 300 participantes pertenecientes a 96 países, y en ella se dispuso la adopción de directrices que los organismos reguladores consideraron importantes para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. A continuación y en las páginas siguientes se presenta un detalle de estos lineamientos.

Desarrollar la confianza mutua como llave de acceso

La aprobación de medicamentos por parte de los organismos reguladores — evaluación, registro y autorización de comercialización— se fundamenta en la evaluación científica. Si está adecuadamente realizado, el proceso de aprobación requiere de considerables recursos y de personal capacitado. El objetivo de esta sesión plenaria es mostrar cómo la confianza mutua constituye un factor clave en el desarrollo de capacidades y conduce a un mejor acceso a los medicamentos. Los potenciales beneficios de la salud pública pueden ser aprovechados a partir de un acuerdo consensuado sobre los procedimientos necesarios para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.

En esta sesión se plantearon una cantidad de problemas que deben afrontar

los reguladores que actúan en condiciones difíciles y en un marco de recursos limitados, entre los cuales se mencionan los siguientes:

- ¿Cómo pueden los organismos reguladores mejorar su contribución a la salud pública con los recursos disponibles?
- ¿Deben los organismos reguladores evaluar e inspeccionar cada producto innovador que se propone en sus mercados?
- ¿Pueden y deben los organismos reguladores evaluar e inspeccionar medicamentos genéricos?
- ¿Las evaluaciones e inspecciones reiteradas proporcionan un valor agregado?
- ¿Cómo hacer para desarrollar la confianza en las evaluaciones científicas llevadas a cabo por otros sectores?

Moderador

Canadá: Meena Ballantyne

Presentaciones

Grupo de Trabajo Intergubernamental en Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual de la OMS: consecuencias para los organismos reguladores. Mandisa Hela, Sudáfrica.

Cómo aprovechar la experiencia de otros organismos reguladores La perspectiva de Nueva Zelanda. Stewart Jessamine, Nueva Zelanda.

Desarrollar confianza y mejorar la competencia entre los organismos reguladores de medicamentos africanos: una iniciativa de la OMS. Jonathan Martey, Ghana.

Recomendaciones

La OMS debería:

1. Promover, en forma dirigida y prioritaria, la adopción e implementación del Paquete Modelo de Registro de la OMS como requisito mínimo de información para el registro de productos.
2. Elaborar una reglamentación preliminar que oriente sobre el tratamiento de temas confidenciales entre los organismos reguladores.
3. Iniciar evaluaciones conjuntas de solicitudes de registro seleccionadas, utilizando el Paquete Modelo de Registro de la OMS.
4. Fomentar el desarrollo de la vigilancia post-comercialización y de sistemas de farmacovigilancia regionales y conjuntos para supervisar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.
5. Analizar la posibilidad de desarrollar un grupo de trabajo interagencias gerenciado a través de Internet para la armonización de requisitos electrónicos, con el fin de brindar asistencia en el desarrollo de sistemas de gestión reguladores y en el intercambio de información,

conforme a las normas y estándares establecidos por la reglamentación internacional de la OMS.

6. En asociación con organismos reguladores con amplios recursos:

- establecer mecanismos formales para el intercambio y uso de información reguladora entre todas las autoridades con la finalidad de reforzar la capacidad y maximizar la eficiencia, y
- facilitar la cooperación entre organismos reguladores pequeños y medianos que cuentan con amplios recursos a fin de desarrollar sistemas para procedimientos abreviados de evaluación, aprobación y vigilancia de medicamentos.

Los sistemas reguladores en un contexto cambiante

Los organismos reguladores deben enfrentar un contexto rápidamente cambiante que abarca aspectos de demografía y carga de enfermedad, progreso científico, globalización de la fabricación y de la investigación clínica, dificultades en la disponibilidad de nuevos y viejos medicamentos y los problemas de los organismos reguladores para lograr metas de forma individual.

Moderador

Unión Europea: Thomas Lönngren

Presentaciones

Contextos cambiantes y organismos reguladores pequeños. Ngawang Dema, Bhutan.

Implicaciones de los cambios socioeconómicos en los temas regulatorios. Cuong Truong Quoc, Vietnam.

Contexto cambiante y los sistemas reguladores. Björn Beermann, Suecia.

Paradigmas reguladores para el cambio: la perspectiva de Singapur.
John Lim, Singapur.

Sistemas reguladores: la perspectiva de Holanda. Aginus Kalis, Holanda.

Recomendaciones

Los Estados Miembros deberían:

1. Facilitar y agilizar la cooperación reguladora internacional.
2. Apoyar y estimular a sus organismos reguladores en el trabajo con organizaciones regionales e internacionales.

La OMS debería:

1. Continuar apoyando y creando nuevas actividades que estimulen la cooperación y desarrollen la confianza entre los organismos reguladores.

Gestión de la crisis: preservar la salud

Con frecuencia, en el desempeño de su trabajo, el personal de los organismos reguladores puede enfrentarse a situaciones de crisis relacionadas con productos medicinales. Algunas de estas crisis pueden conducir a la pérdida de la confianza pública y pueden afectar profundamente la credibilidad y la efectividad de la regulación farmacéutica.

En esta sesión se analizaron las diferentes formas en las que se puede utilizar el Reglamento Sanitario Internacional como un mecanismo para el intercambio de información en el transcurso de una crisis de productos medicinales. El Reglamento estipula que es obligatorio notificar a la OMS todos los acontecimientos que pueden constituir una emergencia de salud pública de alcance internacional y esto incluye los eventos graves de seguridad internacional debidos a productos medicinales.

Se presentó el estudio del caso de nelfinavir, que fue suspendido por contaminación con una sustancia nociva. Este caso representa un ejemplo complejo de un problema internacional que involucra a múltiples organizaciones y a sectores que requieren mejorar en el área de la comunicación. Se habló sobre las experiencias en dos países, uno en el que el producto había sido retirado por completo del mercado y otro donde el medicamento había sido reincorporado a los programas de tratamiento. Finalmente, se citaron algunos ejemplos sobre la forma de manejar las crisis de las vacunas. No existen diferencias sustanciales entre la crisis de un medicamento y la crisis de una vacuna.

Se acordó que siempre debe existir un plan de gestión de crisis. Dicho plan debe consistir en un procedimiento establecido a través del cual las organizaciones, en colaboración con organismos externos, previenen o manejan eficientemente las crisis. La acción planificada y sistemática es un elemento clave, y la participación de todos los organismos es imprescindible para brindar una respuesta eficiente, rápida y efectiva.

Moderadores

República de Corea: Inkyu Kim
OMS: Bruce Plotkin

Presentaciones

Mecanismos para el intercambio de información y respuesta a la salud pública bajo el Reglamento Sanitario Internacional (RSI). B. Plotkin, OMS.

La comunicación durante una crisis: el caso de nelfinavir. Emer Cooke, EMEA, Unión Europea.

Nelfinavir: ¿dónde estamos ahora? La experiencia en Barbados. Maryam Hinds, Barbados.

Nelfinavir: ¿dónde estamos ahora? La experiencia en Ghana. Delese Darko, Ghana

Respuesta a los eventos de seguridad de las vacunas. Karen Midthun, EE.UU.

Recomendaciones

Los Estados Miembros deberían:

1. Contar con un procedimiento operativo estándar (SOP, por sus siglas en inglés) para la comunicación en tiempos de crisis. Las principales dificultades iniciales en la comunicación, vinculadas a la falta de certeza sobre la toxicidad, se podrían evitar utilizando el mencionado SOP.
2. Considerar que se pueden necesitar muchas notificaciones para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información.
3. A través de los organismos reguladores, continuar estimulando la notificación espontánea y los sistemas de vigilancia, y también introducir sistemas de gestión de crisis.
4. Desempeñar una función importante en la supervisión, análisis y comunicación de la seguridad de vacunas.
5. Empezar actividades de vigilancia activa y pasiva post-comercialización, incluyendo los estudios observacionales necesarios para detectar y evaluar problemas de seguridad de medicamentos y vacunas.

La OMS y los Estados Miembros deberían:

1. Trabajar más intensamente para integrar y coordinar la información y otros requisitos en el Reglamento Sanitario Internacional (IHR, por sus siglas en inglés) (2005) con funciones y actividades de los organismos reguladores de medicamentos y otros grupos relacionados. Dicha integración podría incluir el establecimiento de vínculos entre los organismos reguladores de medicamentos y las respectivas bases focales nacionales del IHR, incluyendo el acceso potencial al sitio de información de eventos del IHR de la OMS.

Temas de interés actual

Moderadores

Unión Europea/ Consejo de Europa:
Susan Keitel

Armenia: Emil Gabrielyan

Buena Regulación de Medicamentos

A fines de 2004, la OMS estableció el programa para la Buena Regulación de Medicamentos (*Good Governance of Medicines*, GGM, por sus siglas en inglés) en un intento de frenar la corrupción en el sector farmacéutico. Su objetivo es aumentar la aplicación de procedimientos transparentes y promover prácticas éticas en los organismos nacionales reguladores de medicamentos y en los sistemas de gestión de suministros.

El programa GGM comenzó con cuatro países en la región del sudeste asiático de la OMS y ahora se ha extendido a 27 países en todas las demás regiones de la OMS. La OMS cuenta actualmente con un paquete técnico que permite brindar ayuda a los países en la implementación del programa GGM y facilita el intercambio de experiencias adquiridas por los países participantes.

El programa está basado en un proceso modelo de tres fases:

Fase I: evaluación a nivel nacional de la transparencia y vulnerabilidad a la corrupción, considerando seis funciones de la cadena de suministro de medicamentos (desde el registro a la distribución).

Fase II: desarrollo de una versión nacional de GGM y su adopción oficial por parte del Ministerio de Salud.

Fase III: implementación de un programa GGM nacional.

Presentación

Programa para la Buena Regulación de Medicamentos de la OMS: la experiencia de Zambia. Esnat Mwape, Zambia.

Recomendación:

1. Desarrollar, establecer y supervisar un marco para la implementación del programa de Buena Regulación de Medicamentos, que comprenda:

- Establecimiento e implementación de códigos de conducta.
- Aplicación de leyes anticorrupción.
- Transparencia y acceso a la información.
- Protección para las personas que denuncian situaciones ilegales internas.
- Mejoramiento de la colaboración y cooperación interinstitucional.
- Pautas para definir y afianzar las asociaciones públicas y privadas.

Variaciones

Presentación

Nueva propuesta para el Reglamento de Variación de la UE- perspectiva de un Organismo Nacional Competente de la UE. Christa Wirthumer-Hoche, Austria.

Recomendación:

1. Crear un sistema de variación sólido y eficiente, ya que es fundamental para la calidad de un medicamento a lo largo de su ciclo de vida.

Productos radiofarmacéuticos

Presentación

Desafíos en la reglamentación de productos radiofarmacéuticos: perspectiva del Grupo Asesor Internacional afiliado al IAE. Kadariah Mohamed Ali, Malasia.

Recomendaciones

1. Fomentar una mejora en el control regulador.

2. Establecer un sistema de precalificación para productos radiofarmacéuticos.

3. Establecer una plataforma común internacional (sitio web y base de datos electrónica) para la documentación armonizada que se presente a la precalificación de productos radiofarmacéuticos.

4. Establecer mecanismos detallados.

Participación de los consumidores en la notificación de vigilancia de medicamentos

Presentación

Participación de los consumidores en la notificación de vigilancia de medicamentos: Tan Lie Sie, Malasia, y Cynthia Lim, Filipinas.

Recomendación

1. Invertir más esfuerzos para incluir a consumidores en la notificación de vigilancia de medicamentos mediante la concientización del consumidor, la información y educación de la población y a través de la promoción del programa a los consumidores.

Guía de Pruebas de Estabilidad de la OMS

Presentación

Revisión de las Guías de Pruebas de Estabilidad de la OMS. Tamás Paál, Hungría.

Recomendaciones

1. Finalizar la revisión de la guía y aplicarla en los Estados Miembros.

2. Proporcionar información a la OMS sobre las condiciones de cada país a largo plazo.

3. La OMS debe subir la información disponible a su sitio web.

Esquema de Certificación de la OMS

Presentación

Esquema de Certificación de la OMS para productos farmacéuticos terminados: situación actual
Margareth Sigonda, Tanzania.

Recomendaciones

1. Examinar los informes de reuniones recientemente celebradas en la OMS.
2. Enviar comentarios a la OMS para su discusión posterior.

Reacciones Adversas

Presentación

Reacciones adversas relacionadas con el cambio de formulación: el caso de la tiroxina. Stewart Jessamine, Nueva Zelanda.

Aspectos reguladores de los medicamentos pediátricos

Esta sesión estuvo vinculada con una reunión de dos días de duración previa a la ICDRA: “Mejores Medicamentos para Niños: el camino por recorrer”. Este evento representó una oportunidad única porque convocó por primera vez a reguladores, industria, médicos clínicos, asociaciones civiles y a académicos para reunirse, identificar problemas y buscar las soluciones que permitan garantizar un mejor acceso a los medicamentos para niños. Más de 240 participantes de 75 países asistieron a la reunión previa a la ICDRA. [Se presenta un resumen de los principales temas tratados en la reunión en la página 282.]

Moderador

Unión Europea: Agnès Saint-Raymond

Presentaciones

Cambios legislativos recientes relacionados con medicamentos pediátricos en la Unión Europea.
Agnès Saint-Raymond, Unión Europea.

Ensayos clínicos en recién nacidos – ¿un desafío para todas las partes involucradas?
Irja Lutsar, Estonia.

Medicamentos pediátricos: la perspectiva de un organismo regulador africano.
Richard Rukwata, Zimbabwe.

Informe de la reunión previa a ICDRA “Mejores Medicamentos para Niños: el camino por recorrer”.
Agnès Saint-Raymond, Unión Europea.

Recomendaciones de la sección Vacunas y Productos Biológicos presentadas en la pre-conferencia. David Wood, OMS.

Recomendaciones

Los Estados Miembros deberían:

Brindar asistencia a la OMS para formar un grupo de trabajo pediátrico de la ICDRA con el fin de:

1. Garantizar la colaboración a nivel global.
 - Acordar normas reguladoras internacionales.
 - Racionalizar los ensayos clínicos pediátricos.
2. Implementar un registro eficiente de medicamentos para niños.
 - Considerar los medicamentos para niños como de alta prioridad.
 - Estrategias de seguimiento rápido: por ejemplo, aplicaciones híbridas, reconocimiento mutuo, revisión cooperativa, exenciones, etc.
3. Elaborar opiniones/recomendaciones sobre formas farmacéuticas y dispositivos de dosificación.
 - Guía sobre formas de dosificación.
 - Formulaciones extemporáneas: manipulación
 - Mejorar el conocimiento de los excipientes pediátricos.
4. Desarrollar mecanismos para garantizar la transparencia y el intercambio de información sobre ensayos clínicos,

licencias y medicamentos para niños (dosis, efectos adversos).

5. Mejorar la información sobre la seguridad de medicamentos utilizados en niños y crear infraestructura para realizar farmacovigilancia.

Otras partes

Para la industria: continuar incorporando la investigación de formas de dosificación pediátricas y de dispositivos de administración en etapas tempranas del desarrollo de nuevos medicamentos.

Para la industria: continuar incorporando las necesidades pediátricas en el desarrollo de nuevas vacunas, incluyendo las necesidades de países en vías de desarrollo.

Para la industria de medicamentos genéricos: desarrollar las formas farmacéuticas que no existen de los medicamentos cuyas patentes han expirado (incluyendo las combinaciones a dosis fijas que sean necesarias).

A los profesionales de la salud: participar activamente en investigaciones sólidas y éticas con niños, con el objetivo de evitar la duplicación de las investigaciones.

La OMS debería:

1. Convocar un grupo de trabajo pediátrico internacional de organismos reguladores.

2. Trabajar con la sociedad civil con el objetivo de movilizar y motivar a consumidores, padres, grupos de pacientes y a profesionales de la salud para que apoyen el desarrollo de mejores medicamentos para niños.

3. Desarrollar estrategias factibles para lograr resultados que cubran necesidades de alta prioridad, incluyendo: zinc para la diarrea, tratamiento de las infecciones a *Pneumoniae*, sepsis neonatal, tratamientos para VIH, TBC, paludismo y analgésicos.

4. Establecer una línea de asistencia para el desarrollo de fármacos, con el fin de apoyar los nuevos medicamentos esenciales para niños.

Vacunas y productos biológicos:

1. Los organismos reguladores nacionales (NRA, por sus siglas en inglés) deben priorizar la evaluación de vacunas contra aquellas enfermedades que son más importantes para la supervivencia infantil.

Estados Miembros y la OMS:

1. La evaluación y supervisión de los ensayos clínicos de nuevas vacunas desarrolladas de manera conjunta por distintas NRAs ha resultado ser un proceso efectivo en África. Se les solicita a las NRAs que sigan desarrollando este tipo de colaboración y a la OMS que posibilite el mantenimiento a largo plazo de ésta y otras iniciativas de las redes reguladoras de vacunas.

2. La información post comercialización sobre eficacia constituye un aspecto importante en la evaluación de vacunas. Se le solicita a la OMS que respalde el desarrollo de capacidades y a las NRAs que intensifiquen la colaboración con los organismos de salud pública en esta área.

3. La farmacovigilancia de las vacunas es una función reguladora que necesita ser reforzada. Se les solicita a los NRAs que den prioridad al desarrollo de capacidades para esta función y a la OMS que apoye esta actividad mediante el establecimiento de definiciones estándares, el desarrollo de guías, la capacitación, y el desarrollo de redes.

4. Se les solicita a los NRAs, que a nivel nacional, agilicen la aprobación de las vacunas precalificadas de la OMS. Con el fin de facilitar este procedimiento, se solicita a la OMS que proporcione información más detallada sobre la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas precalificadas.

5. El 40% de las víctimas de mordeduras de serpientes venenosas son niños. A nivel mundial hay escasez de sueros antiofídicos adecuados: es esencial mejorar su calidad, cantidad y distribución. Se solicita a las NRAs que implementen una nueva guía de la OMS sobre calidad, seguridad y eficacia de los sueros antiofídicos y a la OMS que desarrolle un programa de precalificación de sueros antiofídicos.

Desarrollo de una reglamentación para medicamentos herbarios

Actualmente, alrededor de 110 países poseen una reglamentación de medicamentos herbarios, en respuesta al rápido incremento del uso de estos productos a nivel mundial y a la demanda de requisitos más estrictos para garantizar su calidad, seguridad y eficacia. Algunos países también revisan y refuerzan las reglamentaciones vigentes de productos herbarios en una labor continuada tendiente a mejorar su utilización y eficacia. La reglamentación de los medicamentos herbarios varía en cada país, reflejando los diferentes marcos legislativos y circunstancias nacionales. En el año 2006 se creó una red mundial de organismos reguladores responsable de la regulación de medicamentos herbarios, la "Cooperación Internacional en Materia de Reglamentación de Medicamentos Herbarios (IRCH, por sus siglas en inglés)" que actualmente cuenta con 19 miembros y se encuentra bajo la coordinación de la OMS.

Moderadores

Singapur: Shen Kuan Yee

Lao PDR: Somthavy Changvisommid

Presentaciones

Marco regulador: panorama de la reglamentación de medicamentos herbarios en Suiza. Karoline Mathys, Swissmedic, Suiza.

Marco regulador: panorama de la reglamentación de medicamentos herbarios en Brasil. Bruno Rios, ANVISA, Brasil.

Panorama de la reglamentación de medicamentos herbarios en Benín en apoyo a las necesidades de atención médica primaria. Regina Badet, Departamento de Medicina Tradicional y Farmacopea, Ministerio de Salud, Benín.

Panorama: revisión del marco regulador de medicamentos herbarios en China. Zhang Wei, Administración Estatal de Alimentos y Medicamentos, China.

Promoción de la cooperación reguladora: perspectivas de la IRCH. Shen Kuan Yee, Sub-director, Centro para la Administración de Medicamentos, Grupo de Regulación de Productos Sanitarios, Organismo de Ciencias de la Salud, Singapur.

Recomendaciones

Los Estados Miembros deberían:

1. Promover y mejorar el uso de la medicina tradicional (MT) como herramienta terapéutica de importancia dentro de los sistemas sanitarios.
2. Proporcionar al prescriptor una información equilibrada con respecto a la MT que incluya las potenciales interacciones con medicamentos convencionales.
3. Promover la investigación y el uso de la MT como herramienta terapéutica de importancia.
4. Difundir y alertar sobre casos de adulteración de MT con plantas no declaradas, medicamentos convencionales, o sustancias sintéticas.
5. Los países con recursos deben apoyar a los países en desarrollo en su acceso a mejores herramientas tecnológicas que permitan evaluar el potencial terapéutico de las plantas.

La OMS debería:

1. Proporcionar asistencia técnica y sugerir políticas para facilitar la integración de la medicina tradicional en el sistema sanitario a un nivel nacional.
2. Apoyar a los países en desarrollo para que accedan a tecnologías modernas, con el fin de facilitar la producción y fabricación de medicamentos herbarios.
3. Respalda y coordinar la cooperación norte-sur para mejorar el acceso a mejores herramientas tecnológicas que permitan evaluar el potencial terapéutico de las plantas.
4. Continuar respaldando a los países del grupo sub-regional en el desarrollo de monografías sobre plantas medicinales de uso común a través de la cooperación, y asistiendo en el desarrollo de la capacidad de investigación nacional en medicamentos tradicionales.
5. Brindar una guía técnica a los países sobre la forma de evitar interacciones entre los medicamentos convencionales y herbarios.
6. Continuar desempeñando tareas de coordinación en las funciones de la Cooperación Internacional en materia de Reglamentación de Medicamentos Herbarios (IRCH). Promover la participación de otros países en la red; motivar a los países miembros de la IRCH para que incorporen a la biblioteca de la IRCH las listas de productos herbarios registrados a nivel nacional y compartirlas con los países no miembros de la IRCH.
7. En cooperación con otras organizaciones internacionales importantes, promover la creación de derechos de propiedad intelectual ("protección de patentes") para todos los productos herbarios registrados recientemente.

Seguridad y la preparación ante las pandemias

La pandemia y la epidemia son emergencias sanitarias que producen un desequilibrio súbito e intenso en todas las instituciones involucradas. Los organismos reguladores se verán enfrentados a diversos temas que necesitan una solución rápida y eficiente, y esto posiblemente con recursos limitados, ya que las pandemias alteran muchos aspectos de la vida pública.

Con poco tiempo de anticipación, hay que disponer de medicamentos, vacunas y hemoderivados para grandes poblaciones. Esto incluye el control de calidad a gran escala y la supervisión intensiva de agentes terapéuticos, que posiblemente no han sido administrados nunca previamente, fuera del desarrollo clínico.

En el caso de una pandemia de gripe avariar la seguridad de las vacunas administradas durante la fase pre-pandémica debe ser evaluada muy rápidamente. El adecuado almacenamiento de los agentes terapéuticos y los canales de distribución rápidos y seguros son otros desafíos a enfrentar.

Moderadores

Suiza: Pia Carduff-Janosa

Indonesia: Lucky Slamet

Presentaciones

Medicamentos y temas relevantes de regulación relacionados en el contexto pandémico. Philip Bryan, Reino Unido.

Vacunas y temas relevantes de regulación relacionados, en el contexto pandémico. Elwyn Griffiths, Canadá.

La herramienta PaniFlow para el control de eventos adversos de medicamentos/vacunas durante una pandemia. Andres Schneider, Suiza.

Suministro de productos sanguíneos y hemoderivados: temas de regulación en el contexto pandémico. M. Heiden, Alemania.

Plasma de convalecientes durante una pandemia. Jay Epstein, EE.UU.

Recomendaciones

La OMS debería:

1. Establecer, facilitar e intensificar la colaboración internacional en la vigilancia de la seguridad de vacunas pandémicas y antivirales.
2. Solicitar al Centro Colaborador de la OMS de Uppsala para la Vigilancia Farmacéutica Internacional, el libre acceso a PaniFlow (un formulario simplificado on-line de notificaciones para notificadores primarios) para todos los países que deseen utilizarlo, y desarrollar e implementar una herramienta para la rápida detección de señales en el conjunto de notificaciones, e informar a todos los países sobre los resultados obtenidos de forma oportuna.
3. Debido al valor y la disponibilidad potenciales de plasma de convalecientes como elemento terapéutico en la gripe pandémica y su posible uso empírico, la OMS debe:
 - Desarrollar una guía sobre las mejores prácticas para la recolección y uso de plasma de convalecientes durante una gripe pandémica.
 - Promover la investigación pre-pandémica sobre el plasma de convalecientes.
 - Impulsar el rápido intercambio de conocimiento científico y técnico de experiencias pre-pandémicas y pandémicas.

Los organismos reguladores nacionales (NRA) deberían:

1. Desarrollar y compartir planes de continuidad de trabajo para permitir que

se cumplan las funciones esenciales durante una pandemia.

2. Desarrollar y compartir planes de reglamentación para permitir el rápido acceso a los medicamentos, incluyendo vacunas, que posiblemente deban de ser importadas para dar respuesta a la pandemia. Esto debe incluir disposiciones de uso de emergencia, acuerdos de intercambio de información entre las NRA, y procedimientos de liberación de lotes de vacunas para su implementación en el caso de un contexto pandémico.

3. Se solicita que los NRA participen activamente en las redes existentes (como la red reguladora de la vacuna para la gripe pandémica, red reguladora de productos sanguíneos).

Métodos reguladores para demostrar la intercambiabilidad

La experiencia ha demostrado que, a menos que exista una clara razón para cambiar a medicamentos genéricos, tanto prescriptores y otros profesionales de la salud como pacientes sienten desconfianza al realizar este cambio, lo que es un obstáculo importante para la introducción de genéricos. La demostración de la equivalencia cualitativa y cuantitativa con el producto de origen es por lo tanto un factor importante para la introducción de genéricos y para la consiguiente reducción de precios de medicamentos y costos sanitarios.

En vista del conocimiento adquirido en los últimos cuarenta años en productos farmacéuticos, la evidencia científica respalda la necesidad de reglamentar la intercambiabilidad de los productos medicinales. Muchos organismos nacionales competentes han desarrollado guías sobre estudios de bioequivalencia y sobre el tipo de medicamento que puede ser eximido de estudios de bioequivalencia in vivo.

La intercambiabilidad de los productos medicinales se encuentra regulada en la mayoría de los países miembros de la UE, Japón, EE.UU. y otros países. La regulación de la intercambiabilidad de productos medicinales requiere un equipo sólido dentro de cada organismo regulador de medicamentos. La vigilancia del desempeño y de los resultados también requiere de experiencia y recursos.

Moderadores

Arabia Saudita: Salah Bawazir

España: Carlos Lens

Presentaciones

Evidencia de intercambiabilidad de productos farmacéuticos y garantía de su calidad en Ucrania. Olga Baula, Ucrania.

Implementación de requisitos de bioequivalencia: lecciones aprendidas. Rodrigo Christofolletti, Brasil.

Intercambiabilidad y registro de productos multifuente (genéricos) en Japón. Daisuke Koga, Japón.

Guía de bioexenciones de la OMS en la práctica reguladora. Kamal Iddir, Túnez.

Recomendaciones

Los Estados Miembros deberían:

1. Garantizar que la legislación de medicamentos y los marcos reguladores contengan las disposiciones necesarias para asegurar la presentación de información de bioequivalencia a los organismos reguladores.
2. Promover la prescripción de medicamentos genéricos basada en la garantía de bioequivalencia terapéutica de todos los productos multifuente (genéricos).
3. Asignar mayores recursos a los organismos reguladores de medicamentos (MRA, por sus siglas en inglés) con el fin de destinarlos a la capacitación de asesores en la evaluación de intercambiabi-

lidad de los productos multifuente (genéricos).

4. Permitir que los MRA certifiquen a las CRO (organizaciones de investigación por contrato) que estén realizando estudios de bioequivalencia.

La OMS debería:

1. Promover la confianza mutua y los mecanismos de cooperación internacional para reconocer las inspecciones que los MRA han realizado a los CRO basadas en normas de reglamentación internacional.

Estrategias para combatir los medicamentos falsificados

La falsificación de medicamentos, que abarca todo el espectro de actividades que van de la fabricación hasta el suministro de tales productos a los pacientes, es un grave delito que pone en riesgo vidas humanas y socava la credibilidad de los sistemas sanitarios. Debido a su impacto directo en la salud, la falsificación de medicamentos se debe combatir y sancionar como corresponde.

La lucha contra los medicamentos falsificados requiere del esfuerzo coordinado de los diversos sectores públicos y organismos privados potencialmente afectados y con competencia para abordar los distintos aspectos del problema.

La falsificación de medicamentos se ha extendido e intensificado de tal manera que se hace necesaria la eficaz coordinación y cooperación internacional para que las estrategias nacionales y regionales resulten más efectivas.

Los mencionados principios han sido la base para el establecimiento del Grupo de Trabajo IMPACT (International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce). Este Grupo de Trabajo ha identificado cinco áreas donde es necesario implementar medidas para combatir produc-

tos falsificados de manera efectiva. Por consiguiente, se crearon cinco grupos de trabajo que abarcan las siguientes áreas: infraestructura legislativa y reguladora, implementación de la reglamentación, aplicación, tecnología y comunicación.

Moderadores

Nigeria: Dora Akunyili

Brasil: Bruno Rios

Presentaciones

Experiencia nacional en el combate de medicamentos falsificados:

Justina Molzon, EE.UU.

Eishah A. Rahman, Malasia

Domenico Di Giorgio, Italia

Danny Lee-Frost, Reino Unido

Recomendaciones

1. Los organismos reguladores de medicamentos (MRA, por sus siglas en inglés) deben ser más proactivos al proporcionar a otros MRA y a la población información adecuada sobre el alcance del problema de falsificación de medicamentos a nivel nacional.
2. Los MRA deben garantizar que todas las instituciones gubernamentales involucradas tengan conocimiento del alcance de los problemas relacionados con la falsificación de medicamentos y de las actividades emprendidas para abordarlos, tanto a nivel nacional como internacional.
3. Los MRA deben desarrollar y adoptar, en múltiples frentes, estrategias para combatir la falsificación, las que como mínimo deben estar dirigidas a los siguientes aspectos: (a) la garantía de un adecuado control regulador, (b) la seguridad en la cadena de suministro, (c) el aumento de sanciones y su aplicación, (d) el aumento de la vigilancia y de la toma de conciencia por parte de los profesionales de la salud y la población, (e) el desarrollo y aplicación de tecnologías efectivas de detección y autenticación, y
- (f) la mejora de la coordinación con todos los sectores involucrados tanto a nivel nacional como internacional.
4. Los MRA deben definir claramente las responsabilidades de los fabricantes y operadores de la cadena de suministro en todas las etapas del sistema de abastecimiento farmacéutico.
5. Cuando se desarrollen métodos de seguimiento y trazabilidad para asegurar la cadena de suministro, los MRAs deben tener en cuenta la necesidad de garantizar que estos métodos sean compatibles a nivel internacional, con el objetivo de mejorar su efectividad en el seguimiento de productos que circulan por las fronteras, según corresponda.
6. La OMS y los MRAs deben promover el desarrollo de redes de colaboración basadas en el principio de Puntos Únicos de Contacto (SPOC, por sus siglas en inglés)
7. La OMS debe brindar mayor asistencia a los MRAs para que intensifiquen su capacidad de detectar y de combatir productos medicinales falsificados e intercambien información a nivel internacional.
8. La OMS debe promover una definición aún más armonizada de producto medicinal falsificado --la cual está basada en la definición de 1992 de medicamento falsificado-- que ponga énfasis en la protección de la salud pública y considere la necesidad de proteger los medicamentos genéricos legítimos.
9. La OMS debe desarrollar e implementar iniciativas dirigidas a aumentar la toma de conciencia y a estimular la voluntad política de combatir los productos medicinales falsificados.

Temas emergentes/vigentes de regulación relativos a productos biosimilares y biológicos

La guía preliminar de la OMS establece que, a diferencia del método utilizado para los genéricos, la documentación para un producto biológico similar deberá contener, además de la información de calidad, información sobre los datos clínicos y no clínicos. Sin embargo, la guía propuesta considera que el paquete de información clínica y no clínica requerido podría abreviarse; la extensión del procedimiento abreviado dependerá del nivel de similitud que tenga con el producto de referencia establecido y con un registro comprobado de calidad, eficacia y seguridad.

En el desarrollo de las guías de la OMS se tuvo en cuenta la experiencia adquirida con el “método para productos biosimilares” utilizado en la UE. Por ello, se propuso un procedimiento regulador abreviado. Sin embargo, durante la revisión del documento, surgió la necesidad de una alternativa, por lo que se está desarrollando un procedimiento abreviado adicional.

Moderadores

Unión Europea/ EMEA: Nick Gates

República de Corea: Chung Keel Lee

Presentaciones

Reglamentación de las copias de productos biológicos terapéuticos: Guía de la OMS. Elwyn Griffiths, Canadá.

Consideraciones reguladoras en Tailandia. Prapassorn Thanaphollert, Tailandia.

Guía de la OMS. procedimientos abreviados para la obtención de licencias de productos biológicos. Martina Weise, Alemania.

Panel de discusión: Experiencia con los procedimientos reguladores existentes para las copias de productos biológicos terapéuticos.

Elwyn Griffiths, Canadá.

Prapassorn Thanaphollert, Tailandia.

Martina Weise, Alemania.

Recomendaciones

La OMS debería:

1. Desarrollar una guía para la evaluación reguladora de productos biológicos similares que incluya una aclaración de la base científica que sustenta la reducción de los requisitos de datos clínicos y no clínicos para tales productos, de ser ésta posible.

2. Ayudar a los organismos reguladores a implementar los principios reguladores estipulados a nivel internacional en las regulaciones nacionales y, donde sea apropiado y factible, desarrollar mecanismos de asistencia, tales como centros regionales de excelencia en la evaluación reguladora de productos biológicos similares.

Los Estados Miembros deberían:

1. Reforzar las NRA en sus funciones de evaluación, farmacovigilancia y reglamentación general de productos bioterpéuticos.

Enfermedades emergentes: regulación de productos hemoderivados

En esta sesión se reconoció la necesidad global de una reglamentación para los productos hemoderivados con el fin de garantizar el abastecimiento seguro de productos sanguíneos y hemoderivados, frente a problemas existentes y emergentes, incluyendo las enfermedades infecciosas emergentes.

Moderadores

EE.UU.: Jay Epstein

Indonesia: Lucky Slamet

Presentaciones

Enfermedades emergentes, seguridad y suministro de productos sanguíneos: Brote del virus Chikungunya en 2005/2006. Isabelle Sainte Marie, Francia.

Brotos de dengue en América Latina. Clarice Lobo, Brasil.

Criterios de evaluación para los sistemas reguladores de productos sanguíneos: efectividad en la gestión del riesgo. Christian Schaerer, Suiza.

Calidad del plasma: ¿Cuál es su importancia?. Rainer Seitz, Alemania.

Criterios de evaluación para los sistemas reguladores de productos sanguíneos: efectividad en la gestión del riesgo. Jay Epstein, EE.UU. (en representación de Peter Ganz, Canadá).

Recomendaciones

La OMS debería:

1. Tomar medidas para desarrollar y consolidar aún más los organismos reguladores de productos sanguíneos regionales y nacionales, y promover la cooperación mutua.
2. Proporcionar "Criterios de Evaluación para Sistemas Reguladores de Productos Sanguíneos" armonizados basados en el trabajo de la Red de Organismos Reguladores de Productos Sanguíneos.
3. Determinar cuáles son las herramientas de evaluación vigentes utilizadas por las NRA:
 - Convocando una reunión de consulta de los NRA para revisar la herramienta de evaluación preliminar, y

- Garantizando la coordinación con las guías pertinentes de la OMS.

4. Dar prioridad al desarrollo de guías sobre buenas prácticas de fabricación (GMP) para los Bancos de Sangre.

5. Promover la introducción por parte de las NRAs de la normativa recomendada sobre plasma de la OMS.

Contribución de los organismos reguladores al acceso de medicamentos

Moderador

Hungría: Tamás Paál

Presentaciones

Disponibilidad de productos medicinales humanos en Europa – ¿cuál es la magnitud del problema y qué podemos hacer?. La perspectiva del organismo regulador Kristin Raudsepp, Estonia.

¿Se puede facilitar el acceso desde los organismos reguladores? La perspectiva de China. Zhang Wei, China. Panel de discusión.

Recomendaciones

Los Estados Miembros deberían:

1. Hacer participar a los organismos reguladores en la formulación de políticas y medidas que garanticen a los pacientes el acceso a los medicamentos. Los organismos reguladores deberían, además de sus funciones tradicionales, ser los responsables de facilitar la disponibilidad de medicamentos.
2. Formular políticas y, en la medida de lo posible, una legislación que facilite la disponibilidad de medicamentos prioritarios según las necesidades sanitarias locales.
3. Dar directivas a los organismos reguladores de medicamentos para que planteen los problemas de disponibilidad de

medicamento, y para que den prioridad a las nuevas solicitudes de registro de productos medicinales que puedan cubrir necesidades sanitarias desatendidas en sus países.

La OMS debería:

1. Ofrecer un foro de discusión y facilitar tanto la disponibilidad como la asequibilidad de medicamentos en todos los Estados Miembros.

Actualización de iniciativas de armonización

Moderadores

Tanzania: Margareth Sigonda

Canadá: Mike Ward

Presentaciones

Desarrollo del Grupo de Cooperación Global de la ICH: armonización regional y perspectiva de un país no miembro de la ICH. Yuppadee Javroongrit, Tailandia.

Armonización de la regulación de medicamentos en África oriental: el camino a recorrer. Apollo Muhairwe, Uganda.

Armonización de los requisitos reguladores: perspectiva de un país del APEC. Mike Ward, Canadá.

Actualización sobre la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. James Fitzgerald, OPS/OMS.

Recomendaciones

1. La OMS debería impulsar y facilitar a los Estados Miembros el uso de una herramienta de evaluación para las autoridades de regulación de medicamentos, como un paso importante en la promoción de estrategias reguladoras efectivas y de esfuerzos de armonización.

2. La OMS debería promover el principio de interconectividad mediante el intercambio de información y la cooperación entre las distintas iniciativas de armonización y mediante el desarrollo de sinergia, capacidad de respaldo y el esfuerzo sostenido por parte de las organizaciones.

3. La OMS y los Estados Miembros deberían desarrollar mecanismos efectivos de armonización mediante el establecimiento o consolidación de secretarías o puntos de coordinación, comités directivos y procedimientos acordes a lo establecido por grupos de trabajo de expertos, a la reglamentación existente y a principios de transparencia.

4. La OMS debe facilitar la adopción de un formato común para las solicitudes de comercialización por parte de los Estados Miembros, como un medio de promover una terminología reguladora común que avale el intercambio de información, las buenas prácticas de revisión y el acceso a los medicamentos.

5. El tema de la armonización debe ser tratado como un tema independiente dentro de la agenda en cada reunión de la ICDRA.

Función de los organismos reguladores en la aprobación de ensayos clínicos

Moderador

Australia: Rohan Hammett

Presentaciones

Registro de ensayos clínicos en el registro nacional o autorización de autoridad reguladora de medicamentos (DRA) nacional - ¿Qué debe hacerse primero? Surinder Singh, India.

Funciones y responsabilidades de los organismos reguladores nacionales y los comités de ética: propuestas para una mejor cooperación y comunicación. Lucky Slamet, Indonesia.

Interacciones entre los organismos reguladores del país fabricante y los de los países donde se realiza el ensayo. Pieter Neels, Bélgica.

Recomendaciones

Los Estados Miembros deberían:

1. Promover mecanismos nacionales para una mejor comunicación y colaboración entre los comités de ética y los organismos reguladores respecto al control de los ensayos clínicos.
2. Proporcionar mecanismos que permitan que los expertos de los organismos reguladores con amplios recursos colaboren con los organismos reguladores con menores recursos en el desarrollo de capacidades sobre reglamentación de ensayos clínicos. Esta asistencia puede incluir el aporte de la experiencia de los organismos reguladores del país fabricante de medicamentos a los organismos reguladores del país donde se realiza el ensayo.
3. Promover un método basado en el riesgo para realizar la supervisión de los ensayos clínicos.

La OMS debería:

1. Promover la regulación de los ensayos clínicos brindando apoyo a los países para el establecimiento de sólidos marcos legales y reguladores, y de sistemas para registrar y publicar ensayos en curso con el fin de lograr transparencia.
2. Facilitar el establecimiento de disposiciones de confidencialidad que permitan la comunicación y cooperación entre los organismos reguladores del país fabricante y del país donde se realiza el ensayo.

Desarrollo de la capacidad reguladora: las mejores prácticas para el futuro

Moderadores

India: Debasish Panda

Japón: Takayuki Okubo

Presentaciones

Desarrollo de la capacidad reguladora: Debasish Panda, India.

Evaluación de los NRA /sistema de evaluación comparativa y plan de desarrollo institucional (PDI). Rafael Perez Christia, Cuba.

Desarrollo de la capacidad reguladora en una red reguladora: experiencia a partir de proyectos de intercambio y trabajo compartido de la UE. Dagmar Stará, República Eslovaca.

Recomendaciones

La OMS debería:

1. Informar sistemáticamente a los ministros de salud sobre los resultados de las evaluaciones de las NRA.
2. Determinar formas de mejorar las actividades de evaluación comparativa dentro de las evaluaciones.
3. Capacitar a los NRA en los métodos reguladores de autoevaluación.

Los Estados Miembros y las NRA deberían:

1. Utilizar las herramientas para autoevaluaciones de la OMS como una forma adecuada de mejorar el desempeño de los organismos reguladores.
2. Proporcionar personal para respaldar el proceso evaluativo de la OMS y aprovechar la experiencia resultante de dicho proceso.

Inspecciones de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP): efecto del intercambio de información y gestión de riesgo

El tema de las estrategias que deben implementarse para responder de manera adecuada a la creciente necesidad de inspecciones por parte de los organismos regionales y nacionales se discute cada vez más. Este tema también fue tratado en varias consultas y reuniones del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas, que lo consideró como tema apropiado para discutir en la 13^o reunión de la ICDRA.

Moderadores

EE.UU.: Justina Molzon

Sudáfrica: Joey Gouws

Presentaciones

Gestión de riesgo de inspecciones GMP: Método australiano. Tony Gould, Australia.

Responder a la necesidad creciente de inspecciones: iniciativas de la ASEAN. Abida Haq, Malasia.

¿Cuál es el método de la EMEA en las inspecciones GMP? Emer Cooke, Unión Europea.

Recomendaciones

Los Estados Miembros deberían:

1. Trabajar con el propósito de garantizar la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos y, a la vez, tratar de con-

tener el costo creciente de los medicamentos minimizando la duplicación de actividades de inspección mediante:

- Mejores redes de contactos.
- Mayor intercambio de información.
- Mayor colaboración.
- Desarrollo de la confianza mutua.

2. Promover el uso eficiente de los recursos de inspección mediante la utilización de un método de gestión de riesgo en las inspecciones GMP, especialmente para fabricantes extranjeros, aprovechando la información disponible de otros organismos reguladores de medicamentos.

3. Colaborar con los Estados Miembros de la OMS y el Programa de Precalificación de Medicamentos de la OMS para intercambiar información sobre fechas, objetivo de la inspección y principales resultados.

Los fabricantes de medicamentos deberían:

1. Colaborar activamente en el intercambio de información entre las organizaciones regionales, nacionales e internacionales involucradas en las inspecciones.

2. Aumentar la disponibilidad de información no confidencial en los sitios web de los organismos interesados y en sitios protegidos al que sólo tienen acceso los organismos nacionales.

La OMS debería:

1. Promover y posibilitar la red de contactos y el intercambio de información entre los organismos regionales, nacionales y otras organizaciones importantes involucradas en las inspecciones.

Surge en el horizonte ICH-Q11: desarrollo y fabricación de sustancias farmacéuticas

La FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) y PhRMA (Investigación Farmacéutica y Fabricantes de Estados Unidos) organizaron en Rockville, Maryland, EE.UU, los días 27 y 28 de Septiembre de 2007, una mesa redonda de ICH sobre Calidad vía satélite. Los objetivos de la reunión fueron:

- Discutir las diferencias y similitudes, técnicas y regionales, en la descripción del desarrollo y fabricación de sustancias farmacéuticas en el documento técnico común (CTD, por sus siglas en inglés).
- Determinar la mejor forma de aplicar los principios de las guías ICH Q8, Q9 y Q10 para grandes y pequeñas moléculas.
- Integrar estos principios en el desarrollo de futuras guías sobre calidad.

La conclusión de la reunión fue que el método de calidad por diseño (QbD, por sus siglas en inglés), que comprende el espacio de diseño, es aplicable a principios farmacéuticos activos (API, por sus siglas en inglés, active pharmaceutical ingredients) tanto químicos como biotecnológicos (1) aunque los problemas a resolver son diferentes en los dos grupos de sustancias farmacéuticas.

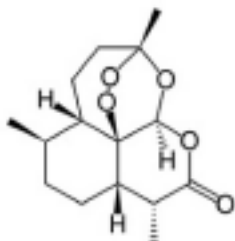
El plan de trabajo fue aprobado por el Comité Directivo de la ICH (ICH SC, por sus siglas en inglés) en Yokohama en octubre de 2007 y el Documento Conceptual Final Q11: Desarrollo y Fabricación de Sustancias Farmacéuticas (entidades químicas y entidades biotecnológicas/biológicas) fue respaldado por el Comité Directivo de la ICH en abril de 2008. Se formó un grupo de trabajo de expertos con seis organizaciones participantes (EWG, por sus siglas en inglés),

incluyendo observadores de la Asociación Europea de Libre Comercio, Health Canada y la OMS. El EWG sigue el proceso utilizado por el CTD-Q EWG en el que trabajan en conjunto expertos en biotecnológicos/biológicos y en entidades químicas.

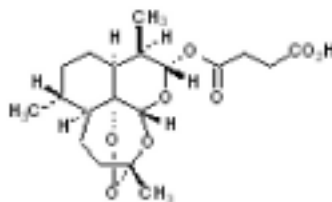
El documento conceptual (2) resume los objetivos de la guía como se detalla a continuación:

- Armonizar y recomendar la presentación de documentación concerniente a la información del proceso de fabricación y a su justificación.
- Definir conceptos con base científica para el desarrollo de un proceso de fabricación sólido que produzca sustancias farmacéuticas de calidad de manera confiable.
- Proporcionar ejemplos de métodos adecuados, según corresponda, para la comprensión cabal del proceso y del producto.
- Facilitar el proceso de evaluación a los organismos reguladores.
- Recomendar métodos para demostrar la comprensión del proceso y del producto.
- Plantear la complejidad de los diferentes procesos de fabricación y productos.
- Tener en cuenta métodos variables para el desarrollo y la información correspondiente a proporcionar, según se describe en Q8 y Q8R.
- Plantear mejores métodos de fabricación que puedan también ser una base de métodos alternativos para el

Los ingredientes farmacéuticos activos orgánicos (API) pueden ser fabricados a partir de su aislamiento de fuentes humanas, animales o de hierbas. Por ejemplo: la estructura sintetizada de *Artemisia annua* ha sido modificada por síntesis química para obtener una molécula con mejores propiedades farmacológicas y farmacéuticas.



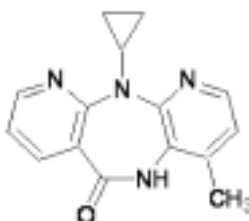
Artemisinin



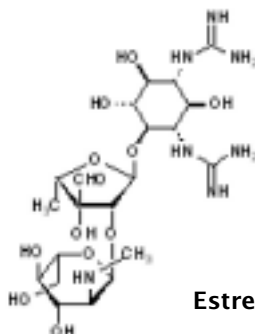
Artesunato

La mayoría de los API (de pequeñas moléculas) son fabricados mediante síntesis química.

Nevirapina



Los métodos biotecnológicos se utilizan para producir “grandes moléculas” como por ejemplo antibióticos.



Estreptomina

En las industrias farmacéuticas se utilizan habitualmente en forma combinada los tres grupos de métodos de fabricación, incluyendo el uso de microorganismos (producidos genéticamente) en fermentación.

control de la calidad de un producto, y para la aplicación de tecnologías innovadoras de fabricación de APIs (por ejemplo, fabricación continua).

- Plantear métodos sistemáticos para el desarrollo de sustancias farmacéuticas, aplicación de gestión de riesgo de calidad y conceptos como espacio de diseño, estrategias de control (incluyendo liberación en tiempo real) a lo largo del ciclo de vida del producto.

Los temas ya tratados por otras guías ICH, como la validación de procedimientos analíticos (Q2), la calidad de los productos biotecnológicos (serie Q5) y las actividades de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP, por sus siglas en inglés) (Q7), se utilizarán como referencia en la nueva guía, según corresponda.

Paso 1: la etapa de lograr consenso comenzó con la primera reunión del Q11-EWG en Portland, Oregon (EE.UU.) en junio de 2008, en la que se aceptaron las definiciones y el tema de la guía. El documento preliminar N° 0 fue presentado para su tratamiento en Bruselas, en noviembre de 2008. Las discusiones iniciales indicaron que ICH-Q11 puede resultar el documento más difícil de elaborar porque se trata de un documento independiente que abarca una amplia variedad de temas aún no armonizados:

- Información a presentar ante organismos reguladores sobre el desarrollo y fabricación de sustancias farmacéuticas.
- Entidades moleculares químicas y biotecnológicas.
- Nuevas entidades químicas a diferencia de los API genéricos.
- Práctica actual versus método de calidad por diseño (QbD).

Muchos temas sobre calidad aún no han sido tratados en las guías ICH (por ejemplo, síntesis de sustancias farma-

céuticas), y el contenido del Documento Técnico Común (CTD para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano: Calidad - M4Q(R1) todavía no está completamente armonizado.

Las industrias farmacéuticas de productos innovadores siempre desarrollan una nueva entidad química simultáneamente con el producto farmacéutico terminado (FPP, por sus siglas en inglés); mientras que las industrias de los API genéricos habitualmente no tienen contacto con los fabricantes de medicamentos, y el vínculo técnico entre ambos es la sección de libre acceso del *drug master file* (DMF, por sus siglas en inglés - archivo maestro de medicamentos). *El CTD - Preguntas y Respuestas sobre Calidad/Temas de Ubicación* (3) expresa que "debido a que los sistemas del DMF varían en las tres regiones, este tema no está planteado en ICH".

Siempre ha existido una estrategia de control en las industrias farmacéuticas, pero Q8 inició una nueva manera de pensar y muchas empresas han adoptado la evaluación de riesgo (impacto del proceso en la seguridad y eficacia del API) y procuran un mayor conocimiento del proceso, del espacio de diseño asociado y de la supervisión de la tecnología del proceso analítico (PAT, por sus siglas en inglés) de los parámetros cruciales del proceso de fabricación.

Estos ejemplos ilustrativos intentan demostrar que la guía ICH Q11 es un documento fundamental tanto para la industria como para los organismos reguladores y que su impacto trasciende las regiones de la ICH.

Notas y referencias

1. Las sustancias farmacéuticas biotecnológicas fueron definidas como principios farmacéuticos activos fabricados mediante procesos biotecnológicos incluyendo, entre otros, macromoléculas (como proteínas, péptidos y ácidos

nucleicos) y excluyendo vacunas.

2. El texto completo del documento conceptual de ICH-Q11 se puede consultar en <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA4523.pdf>

3. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA620.pdf>

Actualización en Farmacovigilancia

Estrategias para el Desarrollo de la Farmacovigilancia: un enfoque internacional

El 8° Congreso de la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia (ISoP), *Estrategias para el Desarrollo de la Farmacovigilancia*, tuvo lugar en Buenos Aires, Argentina en octubre de 2008, organizado por la Sociedad Argentina de Farmacovigilancia. Fue el primer congreso de la ISoP que se celebró en América Latina, región geopolítica compuesta principalmente por países en desarrollo, con una población total que supera los 450 millones de habitantes. Aunque las condiciones políticas, económicas e incluso étnicas varían en la región, los problemas relativos a la producción, distribución y utilización de medicamentos son similares y afectan a todos estos países en distinta medida.

El congreso contó con más de 350 asistentes pertenecientes a más de 50 países. Entre los participantes se encontraban representantes de organismos reguladores de medicamentos, profesionales de la salud, universitarios, estudiantes, laboratorios farmacéuticos, y organizaciones de pacientes. Treinta profesionales de distintas provincias argentinas que participan en el programa *Remediar* del Ministerio de Salud de la Nación fueron becados para asistir al curso pre-congreso *Farmacovigilancia: desde los conceptos fundamentales básicos a la práctica*.

Por ser el español es uno de los idiomas más hablados a nivel mundial, ya que además de España con unos 40 millones de habitantes existen diecinueve países de habla hispana en Centro y Sudamérica y una población hispanoparlante en aumento en los EE.UU de alrededor de 45 millones, el 8° Congreso de la ISoP se realizó en inglés y español.

En la elaboración del Programa Científico se intentó reflejar las diferentes realidades de la farmacovigilancia en las distintas regiones del mundo en cuanto a organización, complejidad y efectividad. El tema de armonización de la farmacovigilancia se planteó de manera tal que permitiera discutir y comparar las reglamentaciones de los países desarrollados y de los en vías de desarrollo. Se dedicaron dos sesiones a avances en metodología de farmacovigilancia. Se celebró una sesión con propuestas para mejorar la eficacia de los sistemas que combaten la circulación de medicamentos falsificados e ilegítimos (el resumen se presenta en la página 172). También se destacó la necesidad de mejorar la farmacovigilancia en embarazadas, niños y ancianos.

La Farmacovigilancia en Vacunas se abordó desde diferentes perspectivas a nivel internacional. Se dedicó una mesa redonda a la gestión de riesgo desde la perspectiva de los organismos reguladores. Otra sesión trató la supervisión de los productos biológicos y las terapias avanzadas, un grupo relativamente nuevo de medicamentos. El rol crucial de la comunicación en la farmacovigilancia también se abordó desde distintas pers-

Este artículo fue preparado por Raquel Herrera Comoglio en representación de la Sociedad Argentina de Farmacovigilancia (www.safv.org.ar). Agradecemos especialmente la autorización de los disertantes para la publicar los resúmenes de sus ponencias.

pectivas, como la comunicación reguladora al público y la información dirigida al consumidor. La evaluación de los medicamentos y el impacto que la complejidad del proceso de autorización de comercialización puede tener en la seguridad del paciente fueron tratados en tres sesiones plenarias sobre balance riesgo–beneficio, medicamentos de uso no autorizado, y el patrocinio de la investigación clínica por una entidad sin fines comerciales.

Los resúmenes de dos sesiones y de una conferencia plenaria de especial importancia para la región latinoamericana se publican a continuación y en las páginas siguientes.

El programa del 8° Congreso de la ISoP se encuentra disponible en:
<http://www.isop2008.org/isop2008-final/programme3.pdf>.

Armonización y farmacovigilancia*

**Sesión presidida por Ulrich Hagemann, Departamento de Farmacovigilancia, Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos – BfArM, Alemania y Pedro Lipszyc, Universidad Nacional de Buenos Aires, Argentina.*

La armonización internacional de la farmacovigilancia tiene repercusiones sobre la autorización de comercialización y en la utilización de los medicamentos, así como sobre la salud y la carga de enfermedad a nivel mundial; pero su impacto es aún mayor dentro del marco de alianzas comerciales, como el Mercosur o la Unión Europea. La armonización en farmacovigilancia es un tema de características complejas que presenta retos considerables y tiene una importancia cada vez mayor en la agenda de los organismos reguladores.

Mercados mundiales y la seguridad del paciente**

*** Presentación realizada por Ulrich Hagemann.*

En el contexto de la globalización de mercados, la aceptación y percepción del riesgo y beneficio de los medicamentos se ve influenciada en los distintos países, por factores sociales, estructurales y legales. La pregunta clave es si, dados los diversos niveles de desarrollo de la farmacovigilancia que presentan las distintas regiones, es posible consolidar la armonización en farmacovigilancia y la acción de los organismos reguladores.

Los fabricantes de productos farmacéuticos operan globalmente en un mundo desigual donde la escasez de medicamentos es frecuente y donde no todos los países tienen la oportunidad de beneficiarse con los progresos logrados por la medicina o de acceder a la atención médica. Aunque comercialmente operen en un mismo mercado común, muchos países tienen con frecuencia diferentes prioridades en su lucha contra diversas enfermedades. Según su situación, estos países pueden concentrar sus esfuerzos en el tratamiento de enfermedades de la civilización o en el combate de enfermedades de la pobreza y el subdesarrollo. Existe también una amplia diversidad de situaciones en cuanto a estructura y calidad de los mercados farmacéuticos, a la cantidad de autorizaciones de comercialización otorgadas a distintos productos, a principios activos disponibles y a cifras de ventas. La publicidad y promoción de productos medicinales dirigidas a los profesionales de la salud así como la publicidad directa al consumidor se encuentran dentro de los retos que deben enfrentar sociedades con diferentes situaciones en cuanto a recursos humanos y financieros, infraestructura y sistemas de seguro de salud.

Los organismos reguladores tienen la responsabilidad de garantizar la salud y la seguridad del paciente y deben actuar

dentro de las estructuras y ámbitos nacionales existentes. Sin embargo, el poder que tienen para actuar de manera decisiva también puede verse influenciado u obstaculizado por las necesidades de salud pública o por circunstancias políticas.

Los organismos reguladores tienen la responsabilidad de garantizar la salud y seguridad del paciente y deben actuar dentro de las estructuras y ámbitos nacionales existentes. Sin embargo, el poder que tienen para actuar de manera decisiva también puede verse influenciado u obstaculizado por las necesidades de salud pública o por circunstancias políticas.

La función de la armonización

Para la evaluación de la relación beneficio-riesgo, la armonización debe utilizar la mejor prueba científica disponible sobre los efectos deseados e indeseados de los fármacos. Asimismo, para lograr altos niveles de seguridad, debe promover el reconocimiento de derechos fundamentales y equitativos para la población y el uso adecuado de medicamentos en todos los ámbitos.

La transparencia y la disponibilidad de información de alta calidad son pre-requisitos fundamentales para lograr la armonización. Es necesario pues definir los distintos niveles de información con el objeto de tomar las decisiones apropiadas. En el caso de los países subdesarrollados con dificultades en el acceso a Internet, es necesario reforzar el papel de la OMS con el objetivo de lograr que la información esencial llegue de manera efectiva.

En conclusión, la armonización debe reflejar y respetar las diferencias entre los países y sociedades, pero la seguridad del paciente debe ser la mayor prioridad. El acceso total a los datos y la comunicación de información son elementos clave para la colaboración e intercambio entre todos los actores del proceso. Los organismos reguladores deben contar también con el apoyo de

redes regionales o internacionales; y a través del apoyo de organizaciones independientes se debe seguir respaldando toda acción destinada a mejorar la farmacovigilancia en países pobres o de escasos recursos.

Farmacovigilancia y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) *

** Presentado por Julian Pérez Peña, Centro Nacional para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, Ministerio de Salud Pública, Cuba.*

El objetivo de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) es ofrecer un foro para identificar las actividades comunes de sus miembros. Su objetivo es establecer prioridades en los procesos de armonización de reglamentación farmacéutica, facilitar la continuidad de los acuerdos técnicos e impulsar la convergencia de los sistemas reguladores de medicamentos en las Américas.

La Red PARF está constituida por representantes de organismos reguladores de medicamentos de los 35 países de la región, organismos para la integración económica, como CARICOM y MERCOSUR, asociaciones de la industria farmacéutica, universidades y organizaciones no gubernamentales. Sus objetivos principales son los siguientes:

- Consolidar los organismos reguladores de medicamentos a nivel nacional.
- Promover la participación constructiva de todos los miembros.
- Facilitar la creación de una red de autoridades reguladoras.

Los principales temas a trabajar son mejorar el acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces en todos los países de la región y reducir los requisitos innecesariamente duplicados para el

registro de medicamentos. El grupo está trabajando en la armonización de las normas internacionales de calidad, seguridad y eficacia. En 2006 se creó el grupo de trabajo en farmacovigilancia con el objeto de:

- Desarrollar y reforzar la farmacovigilancia mediante actividades y medidas reguladoras armonizadas que promuevan el uso seguro y racional de los medicamentos como un componente necesario de las políticas de salud pública en la región de las Américas de la OMS.
- Promover el desarrollo y la transmisión de los conocimientos, criterios y metodologías utilizados en la farmacovigilancia para actividades educativas y de capacitación dirigidas a todos los participantes.
- Desarrollar, analizar y proponer el uso de herramientas para apoyar la armonización de la farmacovigilancia en la región.

Para aumentar y mejorar la notificación de reacciones adversas a medicamentos debe existir un compromiso político sólido por parte de cada componente del sistema sanitario. Por ejemplo, la experiencia en Cuba ha demostrado que la designación de un responsable de farmacovigilancia en cada hospital del distrito produjo un aumento considerable en la cantidad de notificaciones de reacciones adversas a los medicamentos.

La experiencia del desarrollo de la farmacovigilancia en España*

** Presentación del Dr. Joan-Ramón Laporte, Institut Català de Farmacologia, Universitat Autònoma de Barcelona, España.*

La notificación espontánea se inició en Cataluña en la década de 1980, cuando la Farmacovigilancia era casi completamente desconocida en España tanto para

las autoridades sanitarias como para los profesionales de la salud. La creación de este sistema de farmacovigilancia fue principalmente el resultado del activo trabajo de una unidad universitaria de farmacología clínica y del desarrollo de la investigación en Farmacovigilancia en un hospital universitario.

En Cataluña la notificación espontánea fue originalmente planteada, y continúa siendo desarrollada, como parte de una estrategia más amplia de comunicación de la vigilancia de los medicamentos entre la universidad y los prescriptores; y también como parte de una actividad educativa continuada, orientada principalmente a profesionales y administradores de la salud y a funcionarios y políticos del sector sanitario. Una de las mayores contribuciones de esta unidad de farmacología clínica a la salud pública fue el cambio que se operó en los modelos de prescripción: en 1984, entre los productos farmacéuticos más prescritos en el sistema sanitario se encontraban muchos medicamentos sin ninguna evidencia de eficacia terapéutica, o simplemente asociaciones irracionales a dosis fija. En comparación, los medicamentos con mayor número de prescripciones en el año 2007 contaban con una mejor evidencia de eficacia terapéutica.

Este programa inicial recibió un fuerte respaldo institucional por parte de las autoridades del Ministerio de Salud, quienes fundamentalmente comprendieron la necesidad de colaboración con profesionales que fueran independientes del Ministerio de Salud y de la administración pública, y también la necesidad de establecer convenios y mantener una comunicación fluida con profesionales de universidades y hospitales, debido a que éstos son los que tienen un contacto directo con los prescriptores.

El programa se fue extendiendo luego, a lo largo de 10 años, a las demás regiones del país. España cuenta con un sistema descentralizado con 17 centros

regionales coordinados por la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Su base de datos central, FEDRA, tiene en la actualidad aproximadamente 140,000 notificaciones. Los 17 centros regionales de farmacovigilancia publican de forma regular boletines con información sobre sus hallazgos sobre temas de seguridad de medicamentos. El contexto internacional de aquel momento, con la integración a la Comunidad Europea, contribuyó también a implementar medidas reguladoras positivas, tanto para la autorización de comercialización de nuevos productos farmacéuticos como para la vigilancia de la seguridad de medicamentos.

En estos 27-28 años, el Sistema Español de Farmacovigilancia generó muchas señales que motivaron la retirada de fármacos del mercado, tales como agranulocitosis por cinepacida, hepatitis por bendazac, síndrome de Guillain-Barré por gangliósidos, hepatitis por droxicam, hipersensibilidad y hepatotoxicidad por glafenina, agranulocitosis por pirtildiona, hepatotoxicidad por ebrotidina, rambdomiólisis por cerivastatina, hepatotoxicidad por nimesulida, hepatitis por un extracto de té verde, y reacciones extrapiramidales y psiquiátricas por veraliprida. Otras señales provistas por este sistema impulsaron cambios en la autorización de indicaciones y en las condiciones de uso, como parkinsonismo y depresión por cinaricina y flunaricina, alteraciones del gusto por citiolona, distonía aguda por cleboprida, e infección tuberculosa por infliximab (esta última señal se generó en un hospital universitario de San Pablo, donde fue creado un sistema de farmacovigilancia hospitalario con la colaboración del Instituto Catalán de Farmacología). Cabe mencionar que muchos de los fármacos involucrados no contaban con evidencia de eficacia terapéutica, y que por esto la evaluación de beneficio-riesgo resultó muy sencilla de realizar. Además, muchas de las reacciones adversas pertenecían al tipo B (sin rela-

ción al efecto farmacológico esperado, sin relación a la dosis, etc.).

Tradicionalmente, la vigilancia de la seguridad de medicamentos se ha basado principalmente en la notificación espontánea, especialmente para la detección de los efectos tipo B. En España, la notificación espontánea demostró ser efectiva para limpiar el mercado de medicamentos irracionales y también de fármacos ineficaces y nocivos.

Sin embargo, aunque la notificación espontánea ha demostrado ser efectiva en la detección de las reacciones tipo B y algunos efectos tipo A, la vigilancia de la seguridad de medicamentos debe incluir otros métodos farmacoepidemiológicos además de la notificación espontánea. Como la morbilidad y mortalidad inducida por fármacos se debe principalmente en efectos tipo A, el desafío con estos efectos es la evaluación del riesgo -y no sólo en términos relativos, sino en términos de carga de enfermedad-, es decir la cantidad de muertes y hospitalizaciones causadas por los medicamentos en nuestras sociedades.

Asimismo es importante prestar especial atención a los modelos de utilización de medicamentos, no sólo cuánto se consume, sino cómo se consume en la práctica.

Más allá de ser responsabilidad de los organismos reguladores, los efectos adversos de medicamentos tienen lugar en la práctica clínica, y es por esto que la Farmacovigilancia es principalmente un asunto de colaboración y comunicación entre todos los participantes del sistema sanitario. El Sistema Español de Farmacovigilancia fue concebido no sólo con un objetivo regulador, sino también como parte de una estrategia de comunicación más amplia entre la universidad y los prescriptores.

Cómo fueron identificados algunos importantes problemas recientes de seguridad de medicamentos o cómo se evaluaron sus efectos

- *Ensayos clínicos randomizados (ECRs) y metanálisis de ensayos clínicos randomizados* para evaluar la relación entre:
 - o terapia de reemplazo hormonal y cáncer de mama, infarto de miocardio, enfermedad tromboembólica, accidentes cerebrovasculares;
 - o antidepresivos ISRS y suicidio en niños; y
 - o epoetinas e hipertensión y riesgo cardiovascular.
- *Seguimiento longitudinal de pacientes no seleccionados* para evaluar la relación entre riesgo de hemorragia y uso de anticoagulantes orales
- *Estudios observacionales, metanálisis de estudios observacionales y metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados* para evaluar el riesgo de infarto de miocardio con rofecoxib, otros COX-2, y otros AINEs.
- *Notificación espontánea, estudios observacionales y metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados* para hemorragia gastrointestinal y AINEs y medicamentos antiplaquetarios.
- *Metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados* para evaluar el riesgo de infarto de miocardio y muerte con medicamentos anticolinérgicos inhalados.

Medicamentos falsificados e ilegítimos*

**Sesión presidida y presentada por Luis Alesso, Universidad Nacional de Córdoba y María José Sánchez, Instituto Nacional de Medicamentos (INaMe), Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Argentina.*

En el 8º congreso de la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia, la sesión "*Counterfeit Medicines and Illegitimate Drugs*" abordó el problema cada vez mayor de los medicamentos falsificados e ilegítimos. La Organización Mundial de la salud define "medicamento falsificado" como un "producto que, de forma deliberada y fraudulenta, es erróneamente etiquetado con respecto a su origen y/o identidad". La falsificación se puede aplicar tanto a medicamentos de marca original como a genéricos. Los productos falsificados pueden incluir productos con ingredientes correctos o incorrectos, sin principios activos, con principios activos insuficientes o con un envase falsificado".

Aunque es difícil realizar una estimación de la cantidad de medicamentos falsificados que circulan en el mercado, la cifra podría ser superior al 10% del mercado global de medicamentos, con una estimación de 75 mil millones de dólares de medicamentos falsificados en 2010. La falsificación de medicamentos afecta a personas que viven tanto en países desarrollados como en países en desarrollo. En Latinoamérica la magnitud del problema es desconocida, y la circulación de medicamentos falsificados entre los diversos países resulta a menudo facilitada por fronteras mal controladas.

En los países en desarrollo este grave problema es cada vez mayor porque en general tienen sistemas reguladores más débiles, escasez de medicamentos básicos y/o provisión errática de estos productos farmacéuticos, mercados no regulados y precios no asequibles. Se piensa que un 25% de los medicamentos consumidos en los países en desarrollo podría ser falsificado, y en algunos países subdesarrollados la cifra podría llegar al 50%.

Como grave problema global de salud pública, la falsificación de medicamentos se considera un delito contra la salud y no un tema

de propiedad intelectual o fraude comercial. Debido a que la falsificación de medicamentos es causa de graves y potencialmente mortales daños a la salud, se necesita la activa participación de todos los sectores sociales y económicos para combatirla, tanto del sector público como del sector privado.

En conjunto, los medicamentos falsificados, adulterados, robados, de contrabando, no registrados y medicamentos vencidos se consideran generalmente “medicamentos ilegítimos”. La definición de “medicamentos ilegítimos” es un término legal más que un término referente a la calidad del producto. Todos los medicamentos ilegítimos se consideran medicamentos de calidad inferior a la norma, incluso si han sido adecuada y legalmente producidos (como es el caso de los medicamentos robados) porque es imposible saber si han sido correctamente almacenados y transportados. Cabe señalar que algunos medicamentos legítimos pueden ser también “medicamentos de calidad inferior a la norma” si las pruebas de laboratorio indican que no poseen la adecuada concentración, pH, excipientes u otras propiedades químicas.

En los países donde existen programas gubernamentales para el tratamiento de determinadas enfermedades (como hemofilia o SIDA), algunos medicamentos de alto costo son dispensados gratuitamente a los pacientes por los sistemas estatales de salud. Estos productos son vendidos a veces a droguerías o farmacias por los propios pacientes beneficiarios del programa, y luego reintroducidos en el mercado.

Durante esta sesión de ISoP, se insistió en la urgente necesidad de contar con una guía de procedimiento obligatoria para la compra de medicamentos. También se insistió en la necesidad de contar con una ley nacional que sancione severamente la falsificación, adulteración y comercialización de medicamentos falsificados e ilegítimos.

Medicamentos falsificados e ilegítimos desde la perspectiva de las Américas*

** Presentación realizada por José Luis Castro, Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud, Argentina.*

La OPS/OMS declara que un medicamento falsificado no puede ser considerado como un

medicamento porque ha sido fabricado y vendido ocultando de forma fraudulenta su origen real, evadiendo los controles de los organismos reguladores y porque su composición es arbitraria, y fundamentalmente, impredecible. No interesa cuál es exactamente la magnitud del problema en cifras, un solo caso no es aceptable.

Las condiciones sociales y políticas que favorecen la producción y circulación de medicamentos falsificados incluyen:

- Legislación inadecuada
- Débil control de los organismos reguladores
- Inadecuada cooperación entre reguladores de medicamentos, policía, aduanas, fiscales, profesionales de la salud, fabricantes, droguerías mayoristas y farmacias.
- Intercambios comerciales a través de diversos intermediarios, droguerías y cadena de distribución.
- Comercialización no regulada, ventas por Internet, tránsito por zonas libres de controles aduaneros.
- Acceso limitado o nulo a servicios de salud y a medicamentos confiables por parte de los pacientes.
- Falta de control sobre los medicamentos destinados a la exportación.
- Alto precio de los medicamentos legítimos
- Analfabetismo y pobreza, falta de información o falta de acceso a la información.

OPS/OMS ha emprendido y desarrollado muchas actividades para contribuir a prevenir y a combatir la falsificación de medicamentos: brinda apoyo a los países con asesoramiento técnico para establecer políticas y regulaciones farmacéuticas y con el desarrollo de guías sobre garantía de calidad, buenas prácticas de fabricación, adquisición y distribución de medicamentos.

OPS/OMS coordina el Grupo de Trabajo IMPACT (International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce) creado para reunir a todos los actores en la lucha contra la falsificación y para procurar una acción global contra esta amenaza para la salud pública.

El intercambio adecuado de información entre los gobiernos y los grupos asesores es una prioridad y la OPS ha creado un programa externo de control de calidad para laboratorios nacionales en las Américas y ha desarrollado un sistema regional de precalificación de medicamentos, que actualmente está siendo armonizado con el Programa de Precalificación de Medicamentos de la OMS.

Grupo de Trabajo para el Combate a la Falsificación de Medicamentos de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

El Grupo de Trabajo para el Combate a la Falsificación de Medicamentos de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) fue creado con el fin de promover el desarrollo de estrategias para prevenir y combatir la falsificación de productos medicinales en las Américas. En este Grupo participan los representantes de los organismos reguladores nacionales de Argentina, Brasil, Canadá, Colombia, República Dominicana, Paraguay, Santa Lucía y EE.UU. La industria farmacéutica está representada por la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA) y la Asociación Latinoamericana de Industrias Farmacéuticas (ALIFAR).

El Grupo de Trabajo para el Combate a la Falsificación de Medicamentos de la Red PARF está trabajando en la definición de indicadores para medicamentos falsificados y en una propuesta para el fortalecimiento de los organismos reguladores nacionales a través de un departamento ejecutivo específico, con un procedimiento estándar. El Grupo también se encuentra trabajando en un plan que permitiría realizar el seguimiento de los medicamentos falsificados de manera organizada y en la actualización de estudios diagnósticos y recomendaciones para la industria, las autoridades reguladoras nacionales y los gobiernos en general.

En agosto de 2008, con el apoyo del Ministerio de Salud de Panamá, el Grupo de Trabajo para el Combate a la Falsificación de Medicamentos de la Red PARF organizó una reunión para crear fuerzas de control nacionales y multisectoriales e iniciar una acción coordinada contra la falsificación de medicamentos. El Grupo también está trabajando para definir y establecer una red de comunica-

ción entre puntos focales esenciales entre y dentro de los países y para diseñar una guía de inspección.

Programa Nacional de Pesquisa de Medicamentos Ilegítimos en Argentina*

** Presentación realizada por María José Sánchez, Instituto Nacional de Medicamentos (INaMe), Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Argentina*

La falsificación de medicamentos es un delito contra la salud de la población y no un tema de propiedad intelectual. En Argentina, el primer caso de falsificación de medicamentos (sulfato de quinina) fue documentado en 1858 y en 1997 fue creado el Programa de Pesquisa de Medicamentos Ilegítimos del Instituto Nacional de Medicamentos. El objetivo principal del Programa es contrarrestar el comercio de medicamentos falsificados a fin de garantizar la calidad, efectividad y seguridad de los productos farmacéuticos. Se trata de un trabajo en conjunto con la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), la Comisión de Fiscales y la Policía Federal. La industria farmacéutica y las universidades también brindan una valiosa colaboración.

El Programa se basa en el control estricto de la cadena de comercialización de medicamentos legítimos. Esto incluye farmacias de hospitales y de la comunidad, droguerías mayoristas, distribuidores, e instituciones sanitarias tanto públicas como privadas. La metodología se basa fundamentalmente en:

- Inspección visual de productos farmacéuticos.
- Solicitud de documentación que permita comprobar la adquisición del producto.
- Muestreo de medicamentos a través de toda la cadena de distribución nacional.

Los análisis de productos encontrados en lugares de producción de medicamentos falsificados revelaron que en general no existía uniformidad en las características de los lotes y que la cantidad de ingrediente activo variaba entre cero y 200 % de la cantidad especificada en la etiqueta. En general, tanto el acondicionamiento primario como el secundario eran distintos del original. Los hologramas también mostraron diferencias con los productos originales.

Los 12 inspectores del Programa Argentino de Pesquisa de Medicamentos legítimos son farmacéuticos y cuentan con el apoyo de personal técnico, administrativo y jurídico. Como Argentina es un país federal, los inspectores trabajan en colaboración con las autoridades de las 23 provincias. En la década de 1990, el problema principal era la falsificación de medicamentos de bajo costo y con alto nivel de consumo. En la actualidad, los productos falsificados o adulterados son principalmente medicamentos costosos para enfermedades específicas (antirretrovirales, drogas contra el cáncer, productos para la hemofilia).

En Argentina, está pendiente la inclusión en el Código Penal de la figura de la falsificación de medicamentos, actualmente sólo se menciona la adulteración de medicamentos. Se ha presentado un proyecto de ley contra la falsificación y adulteración de medicamentos y también una propuesta en la que se especifican los requisitos administrativos para la adquisición de medicamentos.

Requisitos administrativos de trazabilidad para la adquisición de medicamentos*

** Presentación realizada por Rodolfo Rodríguez, Administración Provincial del Seguro de Salud (AProSS), Córdoba Argentina.*

En Argentina, la única legislación que contempla el tema de la adquisición de medicamentos por parte de sistemas de

administración de salud pública y hospitales públicos se refiere puntualmente a la situación fiscal del proveedor. No existe una reglamentación legal específica que regule la adquisición de medicamentos. En diciembre de 2004, en un hospital público de Argentina al menos 19 pacientes sufrieron una intoxicación por hierro y uno de ellos falleció tras la administración de un medicamento falsificado que contenía hierro. Dicho producto, con citrato de hierro en lugar de hierro sorbitex, contenía 3.5 veces más hierro que el medicamento de marca comercial. El cambio en el ingrediente activo se realizó aparentemente para lograr el mismo color que el del medicamento original. El producto fue adquirido a una droguería intermediaria que no tenía conexión con el fabricante. Se inició un proceso judicial a la droguería y la Administración Argentina de Medicamentos, ANMAT, publicó inmediatamente una lista de recomendaciones para evitar la adquisición de productos falsificados. Pero en mayo de 2005, una mujer embarazada sufrió insuficiencia hepática severa y tuvo un parto prematuro debido a la administración del mismo producto falsificado en el mismo hospital público. Anterior y posteriormente a este hecho se encontraron muchos otros medicamentos ilegítimos en instituciones sanitarias tanto públicas como privadas, algunas de ellas muy prestigiosas. En 2008, ANMAT publicó, entre otras, 15 disposiciones prohibiendo la circulación y administración de lotes de medicamentos de alto costo. Estas disposiciones fueron originadas por notificaciones de laboratorios, profesionales de la salud o pacientes (ver tabla en la página siguiente).

Los titulares de autorizaciones de comercialización (MAH, por sus siglas en inglés) de marcas comerciales suelen incluir dispositivos de identificación y sistemas de trazabilidad en sus productos. Sin embargo, la lucha contra la venta de medicamentos ilegítimos necesita también de propuestas conjuntas de

todos los organismos involucrados. Los sistemas de seguro de salud cumplen una función clave para evitar la adquisición de medicamentos falsificados o ilegítimos. De acuerdo a recomendaciones nacionales e internacionales, la Administración Provincial del Seguro de Salud (AProSS) ha establecido una lista de requisitos obligatorios dirigida a las droguerías. Dicha lista exige la presentación de la siguiente documentación: autorización del laboratorio productor a la droguería para la comercialización de sus productos, el certificado de habilitación de la droguería, los resultados de las inspecciones reguladoras previas, y sanciones previas a la droguería si las hubiera. También se solicitan la orden de compra y los remitos de la partida a fin de garantizar la legitimidad de los medicamentos. Este sistema de trazabilidad administrativa para evitar la adquisición de medicamentos adulterados o ilegítimos resulta efectivo y de bajo costo .

El compromiso de la industria en la lucha contra el fraude y la falsificación de medicamentos*

** Presentado por Miguel A. Maito, Gerente de Comercio Internacional y Regulaciones Sanitarias de CILFA, Cámara Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos.*

Durante los últimos cinco años, las asociaciones de fabricantes de medicamentos han participado en los Grupos de Trabajo de la OMS y la OPS contra la falsificación de medicamentos, es decir que la industria farmacéutica participa activamente en este combate a nivel mundial. Reconocemos que este flagelo contra la población y la salud pública requiere del esfuerzo conjunto de todas las instituciones involucradas, tanto del sector público como privado.

El Programa Nacional de Pesquisa de Medicamentos Ilegítimos de Argentina, iniciado en el año 1997, ha recibido el apoyo de todas las asociaciones de fabricantes de medicamentos, como en su momento el de las entidades que

nucleaban las farmacias. En este período se han obtenido resultados significativos en lo referido al desmantelamiento de laboratorios clandestinos, incautación de medicamentos falsificados o con fecha de vencimiento adulterada y procesamiento de personas.

Las cámaras empresarias del sector farmacéutico han insistido en la necesidad de mejorar los procedimientos para la adquisición pública de medicamentos, y la necesidad de obtener mayores fondos para el control y supervisión de droguerías y farmacias ubicadas en las provincias. Existe un expreso reconocimiento a la importante labor que cumplen la Red PARF y la OPS al promover medidas preventivas eficaces, que se desarrollan y ejecutan a través de los organismos reguladores nacionales de la región, especialmente ANMAT (Argentina), ANVISA (Brasil), INVIMA (Colombia) y COFEPRIS (México).

Respecto a las medidas que puedan contribuir a prevenir la falsificación y comercio ilegal de medicamentos, es imprescindible contar con un proceso de autorización más estricto para la comercialización y la habilitación de las instalaciones, así como con auditorías frecuentes durante la cadena de comercialización (laboratorios fabricantes de medicamentos, droguerías y empresas de distribución, farmacias, hospitales e instituciones sanitarias). También se requiere un sistema eficaz de trazabilidad de medicamentos y de reglamentaciones y procedimientos legales para retirar maquinaria y equipo de fabricación. En la búsqueda y detección de medicamentos ilegales en instalaciones sin autorización o habilitación jurisdiccional, es necesaria la colaboración conjunta y la acción sincronizada entre los organismos reguladores, las autoridades policiales y el sistema judicial.

Las agencias reguladoras de la región están tratando de intensificar la red de comunicación y de brindar capacitación

al mayor número posible de organismos reguladores en la región. También manifestaron su conformidad y compromiso para implementar medidas de vigilancia y control en la comercialización de medicamentos, la cadena de distribución, y en los establecimientos comerciales sin autorización.

Asimismo, es fundamental mejorar la educación de los pacientes y consumidores así como aprobar leyes y reglamentaciones claras y estrictas a fin de descubrir y sancionar este delito contra la salud pública.

Medicamentos ilegítimos de alto costo identificados en Argentina en 2008*

- *Rituximab: un médico notificó adulteración en un vial. No se encontró ningún principio activo.*
- *Riluzol: se identificó falsificación tras la notificación de una reacción adversa al medicamento. El envase había sido adulterado.*
- *Dos productos de rHu-eritropoyetina: se encontraron medicamentos adulterados en un centro de diálisis durante una inspección del INaMe.*
- *Epoetina alfa recombinante: luego de la notificación de un médico. El envase había sido adulterado.*
- *Erlotinib: se identificó falsificación por la notificación de un paciente. El envase había sido adulterado y el blíster contenía cápsulas en lugar de comprimidos recubiertos. Las cápsulas contenían el principio activo en la cantidad declarada (erlotinib 100 mg).*
- *Rituximab: una droguería notificó que el envase había sido adulterado. Los productos no habían sido importados por vías legales y pertenecían a lotes comercializados en otros países latinoamericanos.*
- *Trastuzumab: una enfermera notificó que el contenido del vial presentaba un color diferente. Tanto el acondicionamiento como el vial habían sido adulterados. No se encontró ningún principio activo.*
- *Interferón Beta 1-A, Rituximab, vitaminas parenterales: los productos no habían sido importados por vías legales y pertenecían a lotes comercializados en otros países latinoamericanos (Interferón y rituximab) y España (Cervent®).*
- *Seis lotes de Concentrado de Factor VIII, de fabricación alemana: luego de las notificaciones de pacientes (con muestras). Las muestras estaban adulteradas (tapón perforado, tapa manipulada, cantidad del contenido diferente del original) y exhibieron crecimiento de hongos al ser reconstituidas. Las ampollas originales habían sido reutilizadas.*
- *Efavirenz: Los blísters no exhibían la fecha de vencimiento, y presentaban restos de tinta con la leyenda "prohibida su venta". Se cree que los blísters provenían de programas de lucha contra el SIDA en los que se dispensan medicamentos sin costo (farmacias de la comunidad).*
- *Un lote de ritonavir, identificado en una farmacia de la comunidad porque el envase estaba adulterado.*

* www.anmat.gov.ar: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) Ministerio de Salud de la República Argentina, disposiciones N° 193/08, 1185/08, 1416/08, 1943/08, 2599/08, 2831/08, 3307/08, 3351/08, 4125/08, 4143/08, 4244/08, 4543/08, 5647/08, 5650/08, 6110/08

Acceso a medicamentos

Mejores medicamentos para niños: el camino por recorrer.

Cada dos años la Organización Mundial de la Salud (OMS) organiza la Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA, por sus siglas en inglés). La ICDRA ofrece a los organismos reguladores de medicamentos un foro exclusivo para que sus representantes puedan reunirse y discutir las formas de intensificar la colaboración. Estas reuniones, previas a la ICDRA, tienen como objetivo tratar temas de interés específico relacionados con cuestiones de reglamentación en los cuales la participación de los organismos reguladores y otros sectores interesados aportan un valor adicional.

El tema de la reunión de dos días previa a la 13ª ICDRA, celebrada en Berna, el 14-15 de Septiembre de 2008, fue "Mejores Medicamentos para Niños: el camino por recorrer". La reunión se convirtió en un evento único por ser la primera vez que organismos reguladores, industria, médicos clínicos, sociedades civiles y académicos de todo el mundo fueron invitados a participar con el propósito de identificar los problemas y buscar las soluciones que garanticen un mejor acceso a los medicamentos para niños. La reunión convocó a más de 240 participantes de 75 países.

Las presentaciones estuvieron a cargo de miembros de la comunidad académica, industria y organismos reguladores. Se ofrecieron distintas perspectivas sobre temas de seguridad, calidad y dosificación de medicamentos para niños, y sobre los desafíos éticos que se plantean

en la conducción de ensayos clínicos, particularmente en niños de países en desarrollo. La conferencia se dividió en dos partes con presentaciones que trataron, por un lado, la temática de medicamentos y por otro, la de productos biológicos y vacunas.

El debate incluyó estrategias para el desarrollo de asociaciones a dosis fija y de formas farmacéuticas alternativas para niños (formulaciones tanto líquidas como no líquidas). Además, se identificaron cuáles son los aspectos no contemplados y los desafíos en la investigación pediátrica, se proporcionó una actualización sobre ensayos clínicos en recién nacidos y se presentaron temas del Programa de Precalificación de Medicamentos de la OMS. Otras presentaciones plantearon el tema de los problemas que se presentan en el desarrollo, reglamentación y suministro de vacunas y productos biológicos, así como en temas relacionados con la seguridad y la farmacovigilancia de vacunas en niños.

A continuación se presenta un resumen de los principales temas de las presentaciones. Una serie de recomendaciones surgidas a raíz de estas discusiones se detalla en la página 181. Asimismo, se puede acceder a la información detallada de cada presentación a través del siguiente enlace:
<http://www.who.int/medicines/>

La situación actual

- La tasa de mortalidad mundial en niños menores de cinco años continúa siendo elevada con respecto a los demás grupos etarios y sigue siendo un problema significativo.

- Los medicamentos para niños han sido identificados como prioridad, según lo establecido en la Resolución de la Asamblea Mundial de la Salud sobre Mejores Medicamentos para Niños (WHA60.20), y conforme a lo expresado en el Objetivo de Desarrollo del Milenio.

- Los avances en la tecnología y en el conocimiento científico llevaron a:

- una mejor comprensión del crecimiento y desarrollo de los niños y de los cambios relacionados en la fisiología pediátrica;
- avances metodológicos en los ensayos clínicos y en la salud de la población, incluyendo ensayos adaptativos y ensayos puente;
- técnicas de modelos farmacocinéticos, y
- bases de datos de información sobre seguridad de medicamentos.

- Se ha producido un crecimiento importante y se han alcanzado logros muy positivos en las estructuras reguladoras, con incentivos para promocionar el desarrollo de medicamentos para niños y con algunos avances adicionales en tecnología innovadora para las formas farmacéuticas de dosificación adecuadas a la edad.

- Si bien ya se ha comenzado a recopilar evidencia clínica sobre la manera más adecuada de utilizar los medicamentos en niños con eficacia y seguridad, queda aún mucho por conocer, especialmente sobre seguridad de medicamentos en niños y sobre dosis óptimas.

Para vacunas y productos biológicos

- Actualmente se están desarrollando un gran número de potenciales futuras vacunas para enfermedades prioritarias. Sin embargo, a pesar de los progresos realizados en el área, los obstáculos

existentes para la investigación y el desarrollo –incluyendo el aumento de la complejidad tecnológica y los requisitos de seguridad, los altos costos de la investigación clínica y la percepción actual de la población sobre la seguridad de las vacunas– tienen como consecuencia que las vacunas todavía siguen ocupando sólo una pequeña porción del mercado farmacéutico.

- Los datos de eficacia post-comercialización y de la farmacovigilancia de vacunas son un aspecto importante del desarrollo de vacunas. Los métodos de la vigilancia post-comercialización incluyen procedimientos pasivos (sistema de notificación de eventos adversos de vacunas) y activos (estudios de fase IV, iniciativa Centinela de la FDA y Enlace de Datos sobre Seguridad de Vacunas de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades) así como el uso de bases de datos electrónicas. Todos estos métodos presentan ventajas y limitaciones.

- El 40% de las víctimas de mordeduras de serpientes venenosas son niños y a nivel mundial hay escasez de antídotos adecuados. Por esto, es esencial mejorar la calidad, cantidad y distribución de los antídotos mediante el apoyo a los fabricantes, el desarrollo de pruebas clínicas y preclínicas, la educación comunitaria y la capacitación del personal médico.

- La integración de la inmunización y otras intervenciones de salud infantil en campañas de salud como “*Días de Salud Infantil*”, han demostrado ser muy efectivas para brindar servicios sanitarios de prioridad urgente. El resultado depende de una organización adecuada de logística, distribución, sistemas de almacenamiento, control de la cadena de abastecimiento, seguimiento y supervisión de suministros.

Primeros pasos

Las siguientes medidas se identificaron como esenciales para garantizar la dis-

ponibilidad y asequibilidad de medicamentos adecuados para niños:

- Un mayor compromiso político para garantizar que la supervivencia infantil siga siendo un tema de alta prioridad en la agenda.
- Intervenciones progresivas de alto impacto en la comunidad a nivel de atención médica primaria, consolidación de los sistemas sanitarios, y difusión y apoyo permanente.
- Es necesaria, a nivel mundial, una estrategia de colaboración entre los distintos sectores- que incluya a pacientes y personal sanitario, profesionales de la salud, académicos y fabricantes, así como a organismos reguladores y responsables de las políticas de salud.
- El desarrollo de formas farmacéuticas de dosificación óptimas adecuadas a la edad debe ser prioridad.
- Son necesarias mejores investigaciones de calidad en las que participen niños. Es esencial el desarrollo de capacidades para aumentar a nivel global los ensayos clínicos éticos y de alta calidad, así como una mayor capacidad y competencia de los comités de ética para revisar y supervisar los ensayos clínicos. Es necesario acordar e implementar normas internacionales para los estudios clínicos en niños.

- Se debe evitar la duplicación innecesaria de la investigación. Es necesario recopilar y sintetizar la literatura existente, incluyendo los ensayos clínicos y los estudios farmacocinéticos en poblaciones importantes. Es necesario desarrollar e implementar a nivel mundial métodos que garanticen la transparencia de la información sobre los ensayos clínicos vigentes y sobre los productos con autorización de comercialización.

- Es necesario reforzar la capacidad de fabricación e infraestructura de los sistemas de salud, especialmente en vacunas.

- Es necesario desarrollar estrategias globales para promover el registro eficiente y efectivo de los medicamentos para niños, con debida consideración de los riesgos y beneficios.

- Es necesario desarrollar métodos que garanticen el aumento de seguridad de medicamentos para niños, especialmente a través del control de las reacciones adversas a los fármacos.

En conclusión, la reunión previa a ICDRA dedicada a los medicamentos para niños alcanzó sus objetivos satisfactoriamente y las recomendaciones generarán actividades de seguimiento. Se espera la presentación de un informe de progreso en la 14ª reunión de la ICDRA que tendrá lugar en Singapur en 2010.

Temas de Seguridad y Eficacia

Erlotinib: insuficiencia hepática y síndrome hepatorenal

Estados Unidos de Norteamérica— Los profesionales de la salud han sido informados acerca de casos de insuficiencia hepática y síndrome hepatorenal, algunos de ellos mortales, notificados durante el uso de erlotinib (Tarceva®), particularmente en pacientes con insuficiencia hepática inicial. Los pacientes con trastornos hepáticos en tratamiento con erlotinib deben ser estrechamente vigilados durante la terapia y el producto debe ser utilizado con suma precaución en pacientes con valores de bilirrubina total >3x ULN. Se debe interrumpir o discontinuar la dosis si los cambios en la función hepática son severos, como la duplicación de la bilirrubina total y/o la triplicación de transaminasas en un contexto de valores fuera de rangos normales previos al tratamiento. En el prospecto modificado se proporciona nueva información sobre un estudio farmacocinético en pacientes con alteración moderada de su función hepática, asociada con una carga tumoral hepática significativa.

Referencia:

Comunicación de OSI Pharmaceuticals and Genentech. Septiembre 2008 e información de la FDA, 14 de noviembre de 2008, <http://www.fda.gov/medwatch>

Toxina botulínica tipo A y diseminación corporal a distancia

Canadá —Los productos que contienen toxina botulínica han sido recientemente,

motivo de anuncios de seguridad debido a la sospecha de estar asociados con la posible diseminación corporal de la toxina a distancia del sitio de administración (diseminación a distancia o sistémica de la toxina) (1, 2). En Canadá, la toxina botulínica tipo A se comercializa como Botox® y Botox Cosmetic®. Botox® está indicado para el tratamiento de distonía cervical, blefaroespasma asociado con distonía, estrabismo, deformidad dinámica del pie equino debido a espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, hiperhidrosis axilar y espasticidad focal (3). Botox Cosmetic® está indicado para la corrección de arrugas faciales (4).

La diseminación de la toxina puede ocurrir a nivel local cuando la toxina botulínica se extiende a los tejidos adyacentes, tal como sucedió en la notificación del caso de disfagia debido al uso de toxina botulínica tipo A en pacientes con distonía cervical (3). Además, también se han notificado reacciones adversas sugestivas de botulismo, las que pueden ocurrir como resultado de la diseminación sistémica de la toxina a lugares más distantes del sitio donde se aplicó la inyección (2). Los síntomas del botulismo pueden incluir debilidad muscular o parálisis, disartria, disfagia y disfonía (5). Las complicaciones severas del botulismo incluyen depresión respiratoria y disfagia que pueden producir neumonía por aspiración. Si estas manifestaciones no son tratadas, pueden resultar mortales (5,6).

Extraído del Canadian Adverse Reaction Newsletter (Boletín Canadiense sobre Reacciones Adversas) – Volumen 18, Número 4, octubre de 2008

Referencias:

1. Health Canada reviewing issue of distant toxin spread potentially associated with Botox® and Botox Cosmetic®. Ottawa: Health Canada; 20 de febrero de 2008.
2. Early communication about an ongoing safety review – Botox and Botox Cosmetic (botulinum toxin type A) and Myobloc (botulinum toxin type B). Rockville (MD): US Food and Drug Administration, 2008.
3. Botox (botulinum toxin type A for injection) [monografía de producto]. Markham (ON): Allergan Inc.; 2007.
4. Botox Cosmetic (botulinum toxin type A for injection) [monografía de producto]. Markham (ON): Allergan Inc.; 2007.
5. Brook I. Botulism: the challenge of diagnosis and treatment. *Rev Neurol Dis* 2006; 3 (4):182-9.
6. Palmer JL, Metheny NA. Preventing aspiration pneumonia in older adults with dysphagia. *Am J Nurs* 2008;108(2):40-8.

Revisión de seguridad de bifosfonatos

Estados Unidos de Norteamérica— El 1° de octubre de 2007, la Food and Drug Administration (FDA) anunció que estaba analizando información de seguridad sobre un posible aumento en el riesgo de fibrilación auricular en pacientes tratados con bifosfonatos (1).

Los bifosfonatos son un tipo de medicamento utilizado principalmente para aumentar la masa ósea y reducir el riesgo de fracturas en pacientes con osteoporosis. También están indicados para reducir índices elevados de recambio óseo en pacientes con la enfermedad de Paget y para tratar metástasis óseas y disminuir niveles elevados de calcio en

la sangre en pacientes con cáncer. Entre los productos que contienen bifosfonatos se encuentran: alendronato (Fosamax®, Fosamax Plus D®), etidronato (Didronel®), ibandronato (Bonviva®), pamidronato (Aredia®), risedronato (Actonel®, Actonel W/Calcium®), tiludronato (Skelid®), y ácido zoledrónico (Reclast®, Zometa®).

Un artículo y una carta al editor adjunta publicados en el número del 3 de mayo de 2007 del *The New England Journal of Medicine* describía un aumento en la incidencia de fibrilación auricular severa en dos estudios diferentes en los que participaron mujeres entre 65 y 89 años con osteoporosis tratadas con los bifosfonatos Reclast® y Fosamax®. Los datos revelaban un aumento en el riesgo de fibrilación auricular severa y este riesgo se especificaba en el prospecto de Reclast®.

A partir del 1° de octubre de 2007, la FDA comenzó a solicitar información de los ensayos clínicos controlados con placebo a los patrocinadores de alendronato, ibandronato, risedronato y ácido zoledrónico a fin de analizar el riesgo potencial de fibrilación auricular en hombres y mujeres tratados con estos bifosfonatos.

La información presentada por los cuatro patrocinadores incluía datos de 19.687 pacientes tratados con bifosfonatos y de 18.358 pacientes tratados con placebo, con un seguimiento de 6 meses a 3 años. Los casos de fibrilación auricular fueron raros dentro de cada estudio, con un máximo de 2 eventos en la mayoría de los estudios. La diferencia absoluta en la incidencia de eventos entre el grupo con tratamiento activo y el grupo placebo varió entre 0-3 por 1000. Un estudio de ácido zoledrónico que incluyó un gran número de pacientes mostró un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de eventos de fibrilación auricular severa. Sin embargo, en la totalidad de los estudios,

no se observó una asociación clara entre la exposición general a los bifosfonatos y la incidencia de fibrilación auricular severa y no severa. Tampoco se encontró una asociación entre el aumento de la dosis o la duración del tratamiento con bifosfonatos y el aumento en la incidencia de eventos de fibrilación auricular.

Referencias:

1. http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/bisphosphonates.htm
2. Información de FDA en www.fda.gov/medwatch/ 12 de noviembre 2008

Agonistas dopaminérgicos derivados del ergot: reacciones fibróticas

Reino Unido/ Unión Europea —La European Medicines Agency, EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) ha dado a conocer nuevas advertencias y contraindicaciones para los agonistas dopaminérgicos derivados del ergot debido al riesgo de fibrosis asociado a su uso crónico, particularmente fibrosis cardiaca. El riesgo de fibrosis cardiaca es mayor con cabergolina y pergolida que con los demás agonistas dopaminérgicos ergotínicos. Cabergolina, pergolida y bromocriptina están indicados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Cabergolina (nombre comercial Dostinex®) está indicado para el tratamiento de la hiperprolactinemia. Bromocriptina (nombre comercial Parlodel®) está indicado para el tratamiento de trastornos endócrinos crónicos, como hiperprolactinemia y acromegalia. Esta nueva recomendación se aplica sólo al tratamiento de trastornos endócrinos crónicos con estos agentes —no se aplica a la inhibición de la lactancia.

Cabergolina y bromocriptina

- Descartar valvulopatía cardiaca mediante ecocardiograma previo al inicio del tratamiento.
- Monitorizar los pacientes para identificar signos o síntomas de enfermedad pleural o pulmonar (por ej. disnea, dificultad respiratoria, tos persistente, o dolor torácico) y trastornos retroperitoneales durante el tratamiento. También pueden manifestarse insuficiencia renal, obstrucción vascular intestinal o ureteral con dolor en flancos, y edema en miembros inferiores. La presencia de sensibilidad o masa abdominales podría sugerir fibrosis retroperitoneal.

Cabergolina

- Controlar a los pacientes para identificar signos o síntomas de fibrosis cardiaca durante el tratamiento.
- Realizar una ecocardiografía dentro de los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento y posteriormente a intervalos de 6 y 12 meses.
- Interrumpir el tratamiento si la ecocardiografía muestra presencia o agravamiento de insuficiencia o estenosis valvular, restricción valvular, o engrosamiento de las valvas de la válvula cardiaca.
- Descartar embarazo antes de la administración de cabergolina.
- En caso de planificar un embarazo, interrumpir la administración de cabergolina un mes antes de intentar la concepción.

Referencias:

1. *MHRA Drug Safety Update*. Volumen 2, Nº 3, Octubre de 2008 en <http://www.mhra.gov.uk/mhra/drugsafetyupdate>.

2. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/32239508en.pdf>.

3. Zanettini R et al. Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2007; 356-39.

4. Schade R et al. Dopamine Agonists and the Risk of Cardiac-Valve Regurgitation. *N Engl J Med*, 2007; 356-29.

Uso de antibióticos en partos prematuros

Reino Unido —En el estudio ORACLE realizado con niños (ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, de 7 años de seguimiento para investigar los efectos de la eritromicina y amoxicilina-clavulánico en partos prematuros), los padres notificaron un leve aumento en el número de niños con trastornos funcionales o parálisis cerebral leves nacidos de madres cuyas membranas estaban intactas y que habían recibido antibióticos.

En el caso de las mujeres que presentaron partos prematuros espontáneos sin ruptura de las membranas, los efectos a corto plazo de los antibióticos profilácticos no resultaron beneficiosos ni tampoco nocivos para los recién nacidos.

Recomendaciones para los profesionales de la salud

- Debido a que esta investigación se llevó a cabo en un grupo muy específico de mujeres, los resultados no significan que el uso de antibióticos no sea seguro durante el embarazo. Las infecciones no tratadas pueden resultar peligrosas y potencialmente mortales para las embarazadas y sus fetos. Por ello, se debe continuar prescribiendo antibióticos conforme a la guía actual y a la autorización de comercialización del producto. El estudio confirma que en la práctica los antibióticos no deben

administrarse de manera regular a aquellas mujeres que tienen partos prematuros y cuyas membranas se mantienen intactas y sin infección evidente.

- Estos hallazgos resultaron inesperados y aún se desconoce el mecanismo por el cual esta asociación ocurrió en mujeres con membranas conservadas, según lo informado; particularmente porque no se notificó un aumento en trastornos funcionales o parálisis cerebral en los niños de madres que habían recibido los mismos antibióticos pero que habían sufrido ruptura de membranas. Se requiere una investigación más exhaustiva para clarificar estos resultados.

Referencias:

1. *MHRA Drug Safety Update*. Volume 2, Issue 3, October 2008 at <http://www.mhra.gov.uk/mhra/drugsafetyupdate>.

2. Oracle Children Study website, ent <http://www.le.ac.uk/cm/rs/oracle/>

Inmunoglobulina intravenosa: lesión pulmonar asociada a transfusiones

Canadá —La lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión (TRALI, por sus siglas en inglés) es un síndrome clínico que se manifiesta con hipoxemia aguda y edema pulmonar no cardiogénico durante la transfusión o dentro de las 6 horas posteriores. (1, 2). TRALI es una causa importante de muerte relacionada con transfusiones, aunque todavía no se realicen suficientes diagnósticos ni notificaciones (2). En la literatura, existen pocos casos de TRALI en pacientes que recibieron inmunoglobulina intravenosa (IgIV) (3). La monografía canadiense de productos para Gamunex® (IgIV humana 10%) recomienda que los pacientes receptores de IgIV sean controlados por la posible manifestación de reacciones pulmonares adversas.(4)

Health Canada recibió una notificación de un hombre de 38 años de edad que había recibido Gamunex® para el tratamiento de una celulitis torácica por estreptococo, la que también había requerido desbridamiento.

Posteriormente, debido a que el paciente experimentó hipotensión y disnea, la infusión fue interrumpida. Los resultados de una radiografía de tórax fueron compatibles con el diagnóstico de TRALI. El paciente fue derivado a la unidad de terapia intensiva, donde requirió intubación. Al momento de la notificación estaba pendiente el resultado de una prueba de antígeno leucocitario antihumano.

Extraído del Canadian Adverse Reaction Newsletter (Boletín Canadiense sobre Reacciones Adversas) - Volumen 18, Número 4, octubre de 2008

Referencias:

1. Kleinman S, Caulfield T, Chan P et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; 44(12):1774-89.
2. Toy P, Popovsky MA, Abraham E et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med* 2005;33(4): 721-6.
3. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, et al. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion* 2001; 41(2): 264-8.
4. Gamunex® (immune globulin intravenous human 10%) [Monografía de producto]. Toronto: Bayer Inc; 2005.

Alemtuzumab: muertes relacionadas con infecciones

Canadá —Health Canada dio a conocer a los profesionales de la salud importante información de seguridad relativa al uso de alemtuzumab (Mabcampath®) como tratamiento de consolidación tras la

terapia combinada con otros agentes biológicos o quimioterapéuticos.

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actualmente está aprobado para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica de células B (B-CLL, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con agentes alquilantes y que no habían respondido a la terapia con fludarabina. Alemtuzumab no está aprobado para ser utilizado como terapia de consolidación.

La información preliminar sobre seguridad del ensayo clínico CALGB10101, realizado en los Estados Unidos, reveló 6 casos de muertes relacionadas con infecciones de un total de 51 pacientes que recibieron 3 agentes quimioterapéuticos seguidos de una terapia de consolidación con Mabcampath®. La posibilidad de un aumento en el riesgo de complicaciones relacionadas con infecciones se puede presentar al seguir un tratamiento con múltiples agentes quimioterapéuticos o biológicos.

En el ensayo clínico Fase II CALGB10101 se notificaron 6 casos de muertes relacionadas con infecciones de un total de 51 pacientes que recibieron los 3 agentes quimioterapéuticos. Las seis infecciones mortales fueron notificadas como: meningitis viral, meningitis por *Listeria*, neumonía por *Legionella*, infección por citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, y trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein Barr.

Referencia:

Health Canada. MedEffect Alert, 18 de noviembre de 2008 en http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/mabcampath_nth-aah-eng.php

Teofilina: Ventana terapéutica estrecha y posibilidad de uso incorrecto

Reino Unido— Varios productos que contienen teofilina o aminofilina están disponibles en farmacias como medicamentos que pueden ser dispensados sin necesidad de una receta. La teofilina —un broncodilatador— interactúa con distintos medicamentos y tiene un reducido margen de seguridad entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica. Por lo tanto, se recomienda a los farmacéuticos de la comunidad que verifiquen si los pacientes que compran teofilina sin receta están tomando otros medicamentos (incluyendo teofilina bajo prescripción médica).

Referencia:

MHRA Drug Safety Update. Volumen 2, Nº 3, Octubre de 2008, en <http://www.mhra.gov.uk/mhra/drugsafetyupdate>.

Cloruro de cesio y arritmias ventriculares

Canadá —El cloruro de cesio no radioactivo (CsCl) se administra por vía oral como un medicamento natural. Si bien no está aprobado para uso terapéutico en Canadá, los productos sin autorización que contienen cesio pueden adquirirse con facilidad (por ej. por Internet) y se utilizan como automedicación contra el cáncer. A partir del 28 de mayo de 2008, Health Canada ha recibido 3 notificaciones de casos de prolongación del intervalo QT y taquiarritmia ventricular sospechados de estar relacionados con el uso de CsCl por vía oral.

Los efectos del CsCl en el ritmo cardiaco se demostraron a través de estudios en animales en los que fue utilizado para inducir arritmias ventriculares de manera experimental (3). Si bien aún no se comprende totalmente el mecanismo, se

sabe que el cloruro de cesio bloquea distintos canales de potasio, incluyendo muchos de los que participan en el potencial de acción cardiaco (4,5).

Extraído del Canadian Adverse Reaction Newsletter (Boletín Canadiense sobre Reacciones Adversas) – Volumen 18, Número 4, octubre de 2008

Referencia:

1. Lyon AW, Mayhew WJ. Cesium toxicity: a case of self-treatment by alternative therapy gone awry. *Ther Drug Monit* 2003;25(1):114-6.
2. Pinter A, Dorian P, Newman D. Cesium induced torsades de pointes. *N Engl J Med* 2002;346(5):383-4.
3. Jones DL, Petrie JP, Li HG. Spontaneous, electrically, and cesium chloride induced arrhythmia and after depolarizations in the rapidly paced dog heart. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24(4 pt 1):474-85.
4. Vyas H, Johnson K, Houlihan R, et al. Acquired long QT syndrome secondary to cesium chloride supplement. *J Altern Complement Med* 2006;12(10):1011-4.
5. Zhang S. Isolation and characterization of IKr in cardiac myocytes by Cs+ permeation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290(3):H1038-49.

Hiponatremia inducida por fármacos.

Australia —El Australian Adverse Drug Reactions Committee (ADRAC, Comité Australiano Asesor sobre Reacciones Adversas a Medicamentos) continúa recibiendo notificaciones de hiponatremia (1) asociada a distintos medicamentos. La hiponatremia severa es un trastorno potencialmente devastador de rápida instalación y sin síntomas previos evidentes, particularmente en ancianos.

Una vez que la hiponatremia severa se manifiesta, se requiere la asistencia de un especialista para lograr una evolución favorable (2).

Desde mayo de 2005, el ADRAC ha recibido 307 notificaciones de hiponatremia, varias de las cuales también describían el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. 227 (74%) de los informes indican a un único fármaco como posible causa: principalmente diuréticos (126 notificaciones) y antidepressivos (78 notificaciones) 33 de los cuales eran ISRS o INRS).

La hiponatremia severa, que puede causar lesión neurológica significativa y permanente, o bien muerte (1), fue documentada en 101 de las notificaciones. Los fármacos individuales más comúnmente asociadas con la forma severa fueron: hidroclorotiazida, indapamida, carbamazepina, paroxetina, venlafaxina y sertralina.

La hiponatremia está descrita en ochenta de las 307 notificaciones en asociación con más de un agente, eventualmente todos ellos en forma combinada con un diurético (hidroclorotiazida o indapamida), con un inhibidor de la ECA o un bloqueador de los receptores de la angiotensina II o con un ISRS o INRS. También se describió la combinación de carbamazepina con un agente antihipertensivo y un diurético o con un antidepressivo.

Los ancianos constituían un grupo de riesgo para el desarrollo de hiponatremia. Dos tercios de las notificaciones recibidas desde 2005 describen a pacientes cuyas edades superan los 70 años, y más del 70% involucraban a mujeres. En el 74% de los casos que proporcionaron información sobre el lapso transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la reacción adversa, la hiponatremia se manifestó durante el primer mes de tratamiento (mediana: 11 días).

La presentación clínica era muy variada pero los trastornos comúnmente detalla-

dos eran: neurológicos (incluyendo convulsiones, hipotensión postural, síncope, alteración del estado de conciencia o coma, somnolencia, cefaleas, ataxia, temblores, marcha anormal, trastornos visuales y edema cerebral), psiquiátricos (incluyendo confusión, delirio, agitación y alucinaciones) y gastrointestinales (incluyendo anorexia, náuseas y vómitos).

Esta serie de notificaciones incluía dos muertes que fueron atribuidas a la hiponatremia.

Aunque algunos informes describían la hiponatremia como hallazgo durante pruebas de laboratorio de rutina en pacientes asintomáticos, existen pruebas de que aún los niveles bajos de hiponatremia crónica pueden contribuir a un aumento en la incidencia de caídas (3). De hecho, se documentaron nueve caídas en esta serie de notificaciones.

Extraído del Australian Adverse Drug Reactions Bulletin (Boletín Australiano sobre Reacciones Adversas) – Volumen 27, Número 5, octubre de 2008 en <http://www.tga.gov.au/adr>

Referencias:

1. Androgué HJ, Madias NE. Hyponatraemia. *NEJM* 2000; **342**:1581-1589.
2. Douglas I. Hyponatraemia: why it matters, how it presents, how we can manage it. *Cleveland Clinic J Med* 2006; **73** (Suppl 3):S4-S12.
3. Decaux G. Is asymptomatic hyponatraemia really asymptomatic? *Am J Med* 2006; **119** (7A):S79-S82.

Productos para adelgazar adulterados con sibutramina

Singapur —En los últimos meses, el Departamento de Farmacovigilancia de la Health Sciences Agency, HSA (Organismo

de Ciencias de la Salud) ha recibido tres notificaciones de reacciones adversas a medicamentos (ADR) asociadas con dos productos para adelgazar. En una investigación más exhaustiva, se encontró que los productos Relacore® y Lami®, contienen sibutramina, una sustancia farmacológica utilizada en países occidentales como inhibidora del apetito para el tratamiento de la obesidad, y que no había sido declarada en los productos mencionados.

En junio de 2008, la HSA emitió un comunicado de prensa para alertar a la población acerca del producto adulterado denominado Relacore®. Esto fue motivado por dos notificaciones de ADR de dos pacientes adultos (hombre y mujer) de poco más de veinte años de edad. Ambos pacientes admitieron haber comprado dicho producto por Internet en un sitio web chino. Posteriormente, el producto fue analizado por el laboratorio analítico de la HSA y se encontró que contenía 12.22 mg de sibutramina en cada cápsula.

El producto adulterado denominado Relacore® (que podría ser una falsificación del producto vendido en los Estados Unidos) era promocionado como un suplemento dietario.

Psicosis inducida por sibutramina

La sibutramina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina indicado para producir pérdida de peso. Las ADRs comúnmente notificados incluyen insomnio, cefaleas y ansiedad. También se han notificado taquicardia e hipertensión en algunos pacientes. Se sabe también que la sibutramina actúa como inhibidor de la recaptación de dopamina. Algunos autores han postulado que esto podría causar el desarrollo de síntomas psicóticos, especialmente en el caso de una sobredosis (1), basándose en que la inhibición de la recaptación de dopamina podría provocar un exceso de dopamina en las dendritas sinápticas y un consiguiente

aumento de neurotransmisión dopaminérgica, conforme a la hipótesis dopaminérgica de la psicosis (2, 3).

Se recomienda prudencia en la adquisición de medicamentos y productos de salud a través de Internet

Debido a la creciente tendencia de los consumidores de adquirir productos complementarios a través de Internet, se recomienda a los profesionales de la salud que interroguen a sus pacientes sobre el consumo de tales medicamentos complementarios o suplementos dietarios. Con frecuencia, los pacientes no consideran estos productos dentro de la categoría de medicamentos, por lo tanto no creen importante mencionarlos ante los médicos. Sin embargo, la información puede ser valiosa para los profesionales de la salud a fin de hacer un diagnóstico diferencial de los eventos adversos experimentados por los pacientes.

Referencia:

1. *J Psychosom Res.* 2008 Jan; **64**(1): 107-9.
2. *Am J Psychiatry.* 2000 Dec; **157**(12): 2057-8.
3. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 Jun; **27**(3):315-7.
4. Alerta de seguridad de productos. Slimming health products (Relacore & Lami) adulterated with sibutramine. 1 de diciembre de 2008. en <http://www.hsa.gov.sg>

Fenitoína y fosfenitoína: reacciones cutáneas graves

Estados Unidos de Norteamérica— La Food and Drug Administration (FDA) está investigando nuevos datos preliminares relacionados con un posible aumento en el riesgo de reacciones cutáneas graves incluyendo el síndrome de Stevens Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) y

necrosis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés) debido al tratamiento con fenitoína (Dilantin®, Phenytek®) en pacientes asiáticos con prueba positiva para un alelo de antígeno leucocitario humano particular (HLA), HLAB* 1502.

Este alelo está presente casi exclusivamente en pacientes con ascendencia proveniente de extensas áreas de Asia, incluyendo la etnia de los Han en China, filipinos, malayos, hindúes de Asia meridional y tailandeses. Debido a que la fosfenitoína es un profármaco y se convierte en fenitoína tras su administración, cualquier problema relacionado con esta asociación también se aplica a la fosfenitoína (Cerebyx®). La fenitoína y fosfenitoína se indican para controlar las crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas (gran mal) y parciales complejas en la epilepsia. Una comunicación reciente de la FDA (12/12/2007), describía un aumento en el riesgo de SJS/TEN con otro fármaco antiepiléptico, carbamazepina, en pacientes con ascendencia asiática que presentan el alelo HLA-B*1502.

La FDA está trabajando para identificar información adicional a fin de evaluar el posible riesgo de SJS/TEN debido a la fenitoína y fosfenitoína en pacientes con HLA-B*1502. Hasta que se complete la evaluación, los profesionales de la salud que consideren utilizar fenitoína y fosfenitoína deben tener conocimiento de los riesgos y beneficios descritos en el actual prospecto de este medicamento.

Debido a que esta nueva información sugiere una posible asociación entre HLAB* 1502 y SJS/TEN inducidas por fenitoína y fosfenitoína, y a raíz de la conocida asociación entre la fenitoína y SJS/TEN, los profesionales de la salud deben tratar de evitar la fenitoína y fosfenitoína como alternativas de carbamazepina en pacientes con prueba positiva para HLA-B*1502.

Referencia:

Alerta de FDA , 24 de noviembre de 2008 en www.fda.gov/medwatch/

Etoricoxib: riesgos de hipertensión

Reino Unido/ Unión Europea —Los profesionales de la salud han sido notificados con anterioridad sobre el riesgo de eventos adversos relacionados con hipertensión asociados al uso de etoricoxib, y sobre la contraindicación para su uso en pacientes con hipertensión que no tienen la presión arterial correctamente controlada. La European Medicines Agency (EMA) ha finalizado recientemente una revisión de los beneficios y riesgos de etoricoxib 90 mg (Arcoxia®) en el tratamiento de artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Esta revisión incluía un análisis de un estudio observacional realizado sobre una base de datos (General Practice Research Database), lo que sugerían que a un importante número de pacientes con presión arterial sistólica >150mmHg y/o presión arterial diastólica >90mmHg se les había administrado etoricoxib a pesar de las recomendaciones previas.

Por lo tanto, se solicita a los prescriptores tener en cuenta las siguientes recomendaciones de seguridad actualizadas y revisadas:

- Etoricoxib no debe ser utilizado en pacientes hipertensos cuya presión arterial sea superior a 140/90 mmHg y que no haya sido controlada adecuadamente.
- Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes que inician un tratamiento con etoricoxib dentro de las dos semanas luego del inicio, y en lo sucesivo se debe controlar de manera periódica.

Referencia:

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, septiembre de 2008, <http://www.mhra.gov.uk/mhra>.

Efalizumab: actualización del prospecto

Estados Unidos de Norteamérica— La Food and Drug Administration (FDA) anunció modificaciones en el prospecto de efalizumab (Raptiva®) para especificar los riesgos de infecciones mortales, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en inglés) que puede ocasionar su uso. La FDA también está solicitando la presentación de una Estrategia de Evaluación y Minimización del Riesgo (REMS, por sus siglas en inglés) que incluirá una Guía de la Medicación para los pacientes y un cronograma para la evaluación de la REMS.

Efalizumab es una inyección de aplicación semanal aprobada para psoriasis en placas moderada a grave en adultos, que son candidatas para una terapia sistémica (cuerpo completo) o fototerapia para controlar la enfermedad.

La FDA recibió notificaciones de infecciones graves que provocaron la hospitalización y muerte de pacientes. El recuadro de advertencia destacará el riesgo de sepsis bacteriana, meningitis viral, enfermedad fúngica invasiva, leucoencefalopatía multifocal progresiva y otras infecciones oportunistas.

Además, el prospecto será actualizado para incluir datos provenientes de estudios en animales jóvenes, en ratones (edad equivalente a la de un ser humano entre 1 y 14 años). Estos datos indican un riesgo potencial para la supresión permanente del sistema inmunológico con una administración repetida de efalizumab en este grupo etario. Raptiva® no está aprobado para niños menores de 18 años de edad.

La función de Efalizumab es suprimir el sistema inmunológico para reducir los brotes de psoriasis. Sin embargo, al suprimir el sistema de defensa natural del organismo, también puede incrementar el riesgo de infecciones graves y neoplasias en los pacientes.

Los pacientes identificados para iniciar un tratamiento con Raptiva® deberían haber recibido todas las vacunas apropiadas para la edad antes de comenzar la administración del medicamento. No se deben aplicar vacunas a pacientes que se encuentren en tratamiento con Raptiva® porque no se puede adquirir inmunidad al virus de la vacuna.

Referencia:

FDA News, 16 de octubre de 2008, en <http://www.fda.gov/medwatch/>

Oseltamivir: trastornos hepáticos y cutáneos

Organización Mundial de la Salud —El agente antiviral oseltamivir es un inhibidor selectivo de la neuraminidasa del virus de la gripe A y B. Está indicado para el tratamiento y profilaxis de ambos tipos de virus de la gripe, aunque la vacunación se considera el método elegido para la profilaxis. Para lograr un máximo beneficio el tratamiento debe comenzar en la fase temprana de la enfermedad. La OMS ha recomendado su uso para el tratamiento de la gripe aviar A (H5N1) (1). En 2007, el Uppsala Monitoring Centre, UMC (Centro de Vigilancia de Uppsala) inició una revisión de las notificaciones internacionales de reacciones adversas atribuidas a oseltamivir en Vigibase, la base de datos mundial de informes individuales de reacciones adversas, así como también de la literatura pertinente y de la información del producto. Esta revisión no identificó señales claramente definidas de reacciones adversas graves no sospechadas que no estuvieran ya mencionadas en el

prospecto o en las advertencias emitidas por organismos reguladores relacionadas con reacciones neuropsiquiátricas.

Notificaciones de trastornos cutáneos graves

Vigibase contiene información sobre notificaciones relacionadas con el síndrome de Stevens Johnson y necrosis epidérmica tóxica. Estos trastornos están especificados dentro de las reacciones adversas en el prospecto de Tamiflu® (oseltamivir) pero aún la causalidad no ha sido establecida (2). Las notificaciones de Vigibase no proporcionaron más información sobre la relación causal.

Oseltamivir y trastornos hepáticos

A pesar de la ausencia de una señal clara, las notificaciones en Vigibase de trastornos hepáticos graves que se presentaban con el uso de oseltamivir fueron objeto de particular atención. Las notificaciones sobre insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal, ictericia y bilirrubinemia resultaron estadísticamente desproporcionadas en relación a los antecedentes. El prospecto de oseltamivir (Tamiflu®) indicaba que se habían identificado casos de hepatitis y de hepatogramas anormales durante la fase post-comercialización, pero que no era posible establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Características de los pacientes

Al momento de la revisión, Vigibase contaba con 770 notificaciones para oseltamivir. Había 46 informes no duplicados de reacciones hepáticas, incluyendo notificaciones de insuficiencia hepática y necrosis. La cantidad de hombres y mujeres afectados era similar y el rango de edad era de 18 a 88 años, además de dos niños de 12 meses.

Duración del tratamiento de oseltamivir

La información proporcionada en 25 notificaciones indicaba los patrones de uso, duración e inicio de la reacción. En general, oseltamivir fue indicado de uno a cinco días en 17 pacientes. Los periodos más extensos de uso fueron de 8 y 19 días. En 16 pacientes, el inicio de las manifestaciones hepáticas tuvo lugar hasta una semana después de la discontinuación de oseltamivir. Como las reacciones hepáticas a los medicamentos habitualmente se evidencian entre cinco y noventa días después de la primera exposición (3), las notificaciones de ocho pacientes con inicio de uno a dos días luego de la primera exposición y de un paciente con inicio a los 120 días posterior a la exposición no fueron objeto de un análisis más exhaustivo.

Suspensión de la administración del fármaco (dechallenge) y re-exposición (rechallenge)

Ninguna de las notificaciones contenía información válida sobre el efecto de la suspensión de la administración del fármaco o la re-exposición al medicamento.

Insuficiencia hepática, necrosis hepática y reacciones hepatocelulares graves

Se identificaron cinco notificaciones de insuficiencia hepática y/o necrosis hepática que proporcionaban información sobre el tiempo transcurrido desde la primera exposición al fármaco hasta el inicio de la reacción, el que se correspondía con hepatotoxicidad inducida por fármacos. Oseltamivir fue el único medicamento sospechado en dos de estos informes. No hubo notificaciones de hepatitis colestática que ocurrieran dentro de los cinco a noventa días posteriores al uso de oseltamivir. Hubo cinco notificaciones de daño hepatocelular, pero no contaban con documentación suficiente relacionada con la duración de la exposición, y con frecuencia también había otros medicamentos sospechados.

Se solicitó a los países informantes los documentos originales de ocho notificaciones de ictericia y/o bilirrubinemia con aumento de enzimas hepáticas o hepatitis, con el fin de identificar reacciones hepatocelulares graves que pueden evolucionar a insuficiencia hepática (4). Se pudo obtener tres de estos informes. Dos de estos pacientes evolucionaron al grupo de insuficiencia hepática mencionado anteriormente. El tercer paciente no había tomado otros medicamentos sospechados aparte de una dosis menor de paracetamol. Por lo tanto, oseltamivir parecía ser el medicamento con mayor probabilidad de asociación causal en dos notificaciones de insuficiencia hepática y en uno de reacción hepatocelular grave. Cabe destacar que un paciente con insuficiencia hepática sufría insuficiencia renal preexistente y estaba tomando la dosis máxima diaria recomendada de oseltamivir.

Causalidad

Si bien oseltamivir parecía ser el medicamento con mayor probabilidad de asociación causal en tres de las notificaciones de reacciones hepáticas sospechadas más graves, no se proporcionaron detalles de estudios para otras posibles causas, por ejemplo, análisis virales. A las otras notificaciones de trastornos hepáticos graves no se les pudo asignar fácilmente una clasificación de causalidad. Existen dificultades para asignar una relación causal a los informes de reacciones hepáticas por oseltamivir debido a los siguientes motivos:

1. Los síntomas prodrómicos de los trastornos hepáticos pueden parecerse a los síntomas de la gripe.
2. La información sobre la respuesta a la suspensión de la administración del medicamento (dechallenge) no fue mayormente útil, ya que oseltamivir fue discontinuado generalmente antes de que la reacción se manifestara.

3. Si los pacientes tienen síntomas gripales, es muy probable que tomen otros medicamentos que pueden resultar hepatotóxicos, por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol.

4. Algunos pacientes estaban tomando antibióticos junto con oseltamivir y muchos de estos medicamentos también son potencialmente hepatotóxicos.

Los ítems (1) y (2) describen problemas que hacen casi imposible asignar una relación causal “probable” en vez de “posible” a las reacciones hepáticas atribuidas a oseltamivir. Sin embargo, una ventaja es que como los tratamientos con oseltamivir son habitualmente de corta duración, las lesiones más graves pueden evitarse en muchos casos, si la asociación es causal. La mayoría de las dificultades mencionadas también se encuentran en la asignación de una relación causal de trastornos cutáneos graves tras la exposición a oseltamivir.

Resumen y recomendaciones

En Vigibase hay notificaciones de reacciones hepáticas atribuidas a oseltamivir que son más graves que las especificadas en el prospecto. Hasta donde se pudo comprobar, las notificaciones parecían referirse predominantemente a trastornos hepatocelulares. No existe una evidencia clara de relación causal porque es difícil diferenciar entre la gripe y los síntomas tempranos de una enfermedad hepática, porque el uso concomitante de otros medicamentos hepatotóxicos es frecuente, y también porque periodo de administración de oseltamivir es breve.

Existe un sólido argumento para que que estas notificaciones se puedan explicar por otras causas (ya mencionadas anteriormente), en particular la probabilidad de que oseltamivir fuera utilizado para tratar síntomas prodrómicos de enfermedad hepática en vez de gripe. Sin embargo, dada la posibilidad de un

uso amplio y no supervisado de oseltamivir, es necesario considerar una estrategia prudente, que podría incluir los siguientes pasos:

1. Al momento de la prescripción, advertir a los pacientes sobre la posibilidad de reacciones hepáticas y de reacciones cutáneas severas, así como de otros efectos adversos documentados.
2. Discontinuar oseltamivir y realizar una prueba de función hepática cuando los pacientes tardan en recuperarse de una supuesta gripe o sufren una recaída. Esta prueba identificaría tanto a los pacientes con enfermedad hepática no diagnosticada con anterioridad porque se suponía que tenían gripe como a aquéllos que están desarrollando una reacción adversa a oseltamivir. Oseltamivir no proporcionará ningún beneficio en esta etapa y su discontinuación puede evitar consecuencias más graves.
3. Discontinuar oseltamivir inmediatamente si se manifiesta un trastorno cutáneo grave. También se debe recomendar a los pacientes que consulten a

sus médicos antes de tomar este medicamento si sufren trastornos renales, ya que puede ser necesario reducir la dosis.

Referencia:

1. World Health Organization: Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus, en http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/ClinicalManagement07.pdf
2. Tamiflu capsules® (Roche). Physician's Desk Reference. Revisada enero de 2008.
3. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;**349**(5): 474-485.
4. Reuben A. Landmarks in Hepatology. Hy's Law. *Hepatology* 2004;**39**(2): 574-578.
5. Informe de Vigibase del WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Suecia.

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 reguladoras y novedades

Rimonabant: suspensión de la autorización de comercialización

Reino Unido/Unión Europea —La European Medicines Agency, EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) ha finalizado una revisión de rimonabant (Acomplia®), fármaco indicado para el tratamiento de la obesidad, tras informaciones sobre efectos colaterales psiquiátricos asociados con el uso de este medicamento. En la revisión se determinó que en el uso clínico los beneficios de rimonabant no superan los riesgos de reacciones psiquiátricas. La autorización de comercialización de este medicamento será suspendida en la Unión Europea.

Los médicos no deben prescribir rimonabant y deben controlar el tratamiento de aquellos pacientes que están tomando este medicamento. Los pacientes que actualmente se encuentran incluidos en ensayos clínicos de rimonabant pueden contactarse con el investigador del ensayo para obtener mayor información.

Referencia:

1. *Drug Alert MHRA*, DDL/001/23 oct.08 en <https://www.cas.dh.gov.uk/> y <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/safetyalerts@dh.gsi.gov.uk>
2. Comunicado de prensa de la EMEA, Doc. Ref. EMEA/CHMP/537777/2008. 23 de octubre de 2008. <http://www.emea.europa.eu>

Vacunas antigripales: invierno de 2009

Organización Mundial de la Salud — Se recomienda que las vacunas que se utilizan en la época de gripe durante el año 2009 (el invierno del hemisferio sur) contengan lo siguiente:

- un virus similar a A/Brisbane/59/2007 (H1N1) [A/South Dakota/6/2007 (un virus similar a A/Brisbane/59/2007) es el virus de la vacuna actual utilizado en vacunas vivas atenuadas],
- un virus similar a A/Brisbane/10/2007 (H3N2) [A/Brisbane/10/2007 y A/Uruguay/716/2007 (un virus similar a A/Brisbane/10/2007) son los virus de la vacuna actual],
- un virus similar a B/Florida/4/2006 [B/Florida/4/2006 y B/Brisbane/3/2007 (un virus similar a B/Florida/4/2006) son los virus de la vacuna actual].

Los virus de vacuna (incluyendo combinaciones) y reactivos para la estandarización en laboratorio de la vacuna inactivada se pueden obtener en:

- Immunobiology Section, Office of Laboratory and Scientific Services, Therapeutic Goods Administration, P.O. Box 100, Woden ACT, 2606 Australia (fax: +61 2 6232 8564, sitio web: <http://www.tga.gov.au>);
- Division of Virology, National Institute for Biological Standards and Control, Blanche Lane, South Mimms,

Potters Bar, Hertfordshire, EN6 3QG
England (fax: +44 1707 641050, e-mail: enquiries@nibsc.ac.uk, sitio web: http://www.nibsc.ac.uk/flu_site/index.html);

- Division of Product Quality, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20892, USA (fax: +1 301 480 9748).

Las solicitudes para cepas de referencia para el análisis antigénico deben dirigirse a los siguientes centros:

- WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza, 45 Poplar Road, Parkville, Victoria 3052, Australia (fax: +61 3 9389 1881, sitio web: <http://www.influenzacentre.org>);
- WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza, National Institute of Infectious Diseases, Gakuen 4-7-1, Musashi-Murayama, Tokio 208-0011, Japan (fax: +81 42 561 0812 or +81 42 565 2498, sitio web: <http://www.nih.go.jp/niid/index.html>);
- WHO Collaborating Center for Surveillance, Epidemiology and Control of Influenza, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Road, Mail Stop G16, Atlanta, GA 30333, EE.UU. (fax: +1 404 6390080, sitio web: <http://www.cdc.gov/flu/>);
- WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza, National Institute for Medical Research, The Ridgeway, Mill Hill, Londres NW7 1AA, England (fax: +44 208 906 4477, sitio web: <http://www.nimr.mrc.ac.uk/wic>).

Se puede acceder a información actualizada sobre epidemiología en el sitio web de la OMS <http://www.who.int/influenza>

Referencia:

Weekly Epidemiological Record (WER), 83(41) 365-372, 10 de octubre de 2008.

Un nuevo Comité reemplazará el Australian Adverse Drug Reactions Committee (ADRAC).

Australia —El Australian Adverse Drug Reactions Committee (ADRAC, Comité Australiano Asesor sobre Reacciones Adversas a Medicamentos) será reemplazado por un nuevo comité que adoptará una conducta más proactiva en los temas relativos a la seguridad y a la vigilancia post-comercialización de medicamentos.

El ADRAC será reemplazado por un Comité de Seguridad de Medicamentos como parte de un enfoque de “ciclo de vida completo” de los productos para la farmacovigilancia de medicamentos de prescripción. El nuevo enfoque incluirá también auditorías de medicamentos, la designación de un “monitor de fármacos” que deberá vigilar la seguridad de medicamentos específicos, y un protocolo más flexible que, en caso de surgir dudas acerca de seguridad de los medicamentos, posibilitará la suspensión de su comercialización más que la retirada de productos o de lotes.

La Therapeutic Goods Administration, TGA (Administración de Productos Terapéuticos) manifiesta que con las reformas planeadas para el año 2009 también se logrará un mejoramiento en el acceso a la información de medicamentos y en la transparencia, ya que el organismo regulador se compromete a brindar mayor información sobre los listados de medicamentos e invita a los consumidores a participar en todos sus comités. Como parte de este esfuerzo, la TGA publicará información para el consumidor de todos los medicamentos, la que estará disponible en su sitio web.

Se espera que las enmiendas legislativas necesarias sean introducidas en las sesiones de otoño de 2009 del Parlamento australiano.

Referencia:

1. <http://www.tga.gov.au/docs/html/tganews/news57/tganews57.htm>
2. <http://www.tga.gov.au/regreform/common.htm>
3. http://www.6minutes.com.au/dirplus/images/6minutes/newspluspharma/13_11_2008.pdf

Opinión positiva sobre el medicamento huérfano número 50

Unión Europea — El pasado mes de octubre se alcanzó un nuevo hito en la lucha contra enfermedades raras, cuando el Comité de Productos Medicinales para Uso Humano de la EMEA (CHMP, por sus siglas en inglés) emitió la opinión positiva N° 50 sobre medicamentos huérfanos.

Hasta la fecha, la Comisión Europea ha otorgado la categoría de huérfanos a 569 medicamentos, basándose en las recomendaciones del Comité para Medicamentos Huérfanos de la EMEA (COMP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos huérfanos están desarrollados específicamente para el diagnóstico, tratamiento o prevención de enfermedades raras. Estos productos proporcionan un tratamiento a los miles de ciudadanos europeos que sufren enfermedades crónicas y a menudo debilitantes y que de otra forma tendrían muy pocas opciones terapéuticas disponibles.

La lista de los 50 medicamentos huérfanos que han recibido una opinión positiva del CHMP está disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/56357508en.pdf> y se puede

acceder a información general sobre medicamentos huérfanos y enfermedades raras en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/29007207en.pdf>

Referencia:

Sitio web de la EMEA <http://www.emea.europa.eu/htms/human/orphans/intro.htm>

Telavancina: retiran solicitud de autorización de comercialización

Unión Europea — La European Medicines Agency, EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) ha sido formalmente notificada de la decisión de retirar la solicitud de autorización de comercialización centralizada para el medicamento telavancina (Vibativ®) 15 mg/ml polvo para concentrado para solución para infusión.

Vibativ® iba a utilizarse en el tratamiento de los adultos con infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos. En su carta oficial, la empresa especificó que la decisión de la retirada se basó en la comunicación del CHMP de que la información proporcionada en ese momento no era suficiente para garantizar un balance positivo de riesgo-beneficio para Vibativ® en la indicación solicitada.

Referencia:

Comunicado de prensa, Doc. Ref. EMEA/562428/2008 24 de octubre de 2008. <http://www.emea.europa.eu>

Docetaxel: retiran solicitud de extensión de la indicación

Unión Europea — La European Medicines Agency, EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) recibió una notificación del fabricante en la que comunica su decisión de retirar la solicitud para la

extensión de la indicación de medicamentos que contengan docetaxel autorizados por procedimiento centralizado (Taxotere® 20 mg/0.5 ml y 80 mg/2 ml, concentrado y solvente para solución por infusión y Docetaxel Winthrop® 20 mg/0.5 ml y 80 mg/2 ml, concentrado y solvente para solución para infusión).

La utilización de Taxotere® y Docetaxel Winthrop® estaba prevista para el tratamiento adyuvante de las pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2, en las siguientes combinaciones:

- en combinación (administrado simultáneamente) con trastuzumab tras un régimen de quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida,
- en combinación con trastuzumab y carboplatino.

Taxotere® y Docetaxel Winthrop® se utilizan actualmente para el tratamiento del cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de próstata, adenocarcinoma gástrico y cáncer de cabeza y cuello.

La retirada de la solicitud se basa en la opinión del CHMP que el diseño del estudio no alcanzaba a definir adecuadamente la contribución de Taxotere® y Docetaxel Winthrop®.

Referencia:

Comunicado de prensa, Doc. Ref. EMEA/610719/2008 17 de noviembre de 2008. <http://www.emea.europa.eu>

Ciclosporina oftálmica: retiran solicitud de autorización de comercialización

Unión Europea —La European Medicines Agency, EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) ha sido formalmente

notificada por el fabricante de su decisión de retirar la solicitud de autorización de comercialización por procedimiento centralizado para el medicamento Ciclosporina oftálmica al 0.05% (Vekacia®). Vekacia® se iba a utilizar en el tratamiento de la queratoconjuntivitis vernal y se le había otorgado la categoría de medicamento huérfano el 6 de abril de 2006.

La retirada de la solicitud se fundamentó en la opinión del CHMP de que la información proporcionada no era suficiente para que el Comité pudiera realizar una evaluación positiva sobre la relación riesgo-beneficio de Vekacia® al momento de su presentación.

Referencia:

Comunicado de prensa Doc. Ref. EMEA/610677/2008. 17 de noviembre de 2008. <http://www.emea.europa.eu>

Opiniones positivas sobre planes de investigación pediátrica

Unión Europea — Un plan de investigación pediátrica (PIP, por sus siglas en inglés) presenta un programa para el desarrollo de un medicamento destinado a la población pediátrica. El PIP está orientado a generar, a través de diversos estudios, la información necesaria de calidad, seguridad y eficacia para avalar la autorización del medicamento para la población pediátrica de todas las edades. Estos datos deben ser presentados a la EMEA como parte de la solicitud para la autorización de comercialización para nuevos productos medicinales o productos patentados. En algunos casos, un PIP puede incluir la exención de realizar un estudio en uno o más grupos etarios de niños, o una prórroga cuando sea apropiado llevar a cabo estudios en adultos antes de iniciar estudios en la población pediátrica, o cuando los estudios en la población pediátrica requerirían

un tiempo más prolongado que los realizados en adultos.

El Comité Pediátrico (PDCO, por sus siglas en inglés) emitió un dictamen positivo sobre los PIP de los siguientes medicamentos:

- Everolimus (oncología);
- TGp1PTH1-34 (Gel Osteogénico I-040302) (endocrinología, ginecología, fertilidad y metabolismo);
- AEB0713-(1H-indol-3-yl)-4-(2-(4-metil-1-piperazinil)-4-quinazolinil)-1H-pirrol-2,5-diona acetato (1:1), (dermatología);
- Alipogene tiparvec (enfermedades cardiovasculares);
- Inmunoglobulina humana normal (inmunología y reumatología);
- Telbivudina (gastroenterología);
- Maraviroc (enfermedades infecciosas);
- Tigeciclina (enfermedades infecciosas);

El PDCO emitió una opinión negativa en un PIP para sitagliptina fosfato monohidrato/clorhidrato de metformina (endocrinología, ginecología, fertilidad y metabolismo). El PDCO posteriormente emitió por iniciativa propia una opinión positiva para la exención de estudios en todos los subgrupos de la población pediátrica. Esta opinión se fundamentó en que el producto medicinal en particular no representa un beneficio terapéutico significativo en los tratamientos existentes para los pacientes pediátricos.

El PDCO emitió una opinión sobre la modificación de un PIP establecido para Clopidogrel en el área terapéutica de las enfermedades cardiovasculares. El solicitante puede pedir que se realicen modificaciones a un PIP establecido cuando el plan ya no es apropiado o cuando existen dificultades que impiden el funcionamiento del plan.

El PDCO emitió un dictamen positivo para exenciones de productos específicos, recomendando que se exima a los productores de la obligación de presen-

tar información de estudios clínicos con niños en todos los subgrupos de la población pediátrica para los siguientes medicamentos:

- Lenalidomida (oncología);
- Ibuprofeno -clorhidrato de difenhidramina, (dolor);
- vacunas H1N1, H3N2 y B;
- Ácido Omega-3 (etil ésteres de ácido eicosapentaenoico (EPA) -ácido docosa-hexaenoico (DHA) - simvastatina (cardiología, endocrinología y metabolismo).

Se emite una exención de presentar datos de estudios clínicos pediátricos cuando existe pruebas concretas de que el producto medicinal puede resultar ineficaz o inseguro en la población pediátrica, o de que una enfermedad o patología específica se manifiesta sólo en la población adulta, o de que el producto medicinal no representa un beneficio terapéutico significativo en los tratamientos existentes para los pacientes pediátricos.

Guías para investigación en recién nacidos

El PDCO analizó los comentarios realizados durante la consulta pública sobre la guía acerca de la investigación de productos medicinales en recién nacidos a término y prematuros. La guía tiene como objetivo brindar orientación para el desarrollo de medicamentos utilizados en recién nacidos. Está basada en varios documentos conceptuales emitidos por el *Paediatric Working Party*, PEG (Grupo de Trabajo Pediátrico) — el anterior grupo de trabajo de la Agencia sobre medicamentos pediátricos, que planteó el tema de cómo repercute la inmadurez de distintos sistemas de órganos en la investigación de medicamentos en recién nacidos.

Los recién nacidos representan un subgrupo particularmente vulnerable de la población pediátrica. Si bien los recién nacidos utilizan un porcentaje bajo del

total de medicamentos pediátricos, un 90% de los fármacos se utiliza en recién nacidos con indicación no autorizada, sin autorización de comercialización para esta población.

Referencia:

Comunicado de Prensa, Meeting highlights from the Paediatric Committee, 15-17 octubre 2008. Doc. Ref. EMEA/PDCO/552811/2008. 24 de octubre de 2008. <http://www.emea.europa.eu>

Productos biosimilares: actualización de los organismos reguladores

Singapur— Un medicamento biosimilar es un producto similar a un medicamento biológico ya registrado por un organismo regulador de fármacos y que es presentado por un fabricante independiente, el que solicita el registro del producto biológico similar tras la caducidad de la patente del producto biológico original.

El costo de los productos biológicos innovadores es alto, y por este motivo es un factor limitante de su uso. El vencimiento de las patentes de muchos productos biológicos, como la hormona de crecimiento humana y la eritropoyetina ha provocado el desarrollo y la obtención de licencias de los productos biosimilares. Un medicamento biosimilar tendría un programa abreviado de desarrollo clínico y no clínico que se basa en la información existente del producto original y está enfocado en la demostración de similitud con el producto original, también conocido como producto de referencia. Los medicamentos biosimilares, como Valtropin® y Omnitrope® (ambas somatropinas) y Binocrit® (que contiene epoetina alfa) están registrados en la Unión Europea. Aún no existen medicamentos biosimilares registrados en Singapur, pero estos productos eventualmente entrarán en el mercado previa aprobación de la HSA.

¿Cómo se diferencian los productos biosimilares de los genéricos químicos?

Los productos biosimilares a menudo son erróneamente considerados versiones genéricas del producto biológico de referencia. A diferencia de los medicamentos genéricos químicos donde la estructura química es idéntica a la del producto químico de referencia, un medicamento biosimilar no presenta habitualmente una estructura idéntica al producto biológico de referencia. Por lo tanto, aunque estas proteínas derivadas de procesos biológicos o biotecnológicos puedan ser aprobadas por los organismos reguladores como similares en calidad, seguridad y eficacia al medicamento biológico de referencia con el que fueron comparadas, existe la posibilidad de que estos productos causen reacciones adversas diferentes a las causadas por sus productos de referencia. Una reacción adversa de este tipo puede ser una diferente respuesta inmunológica del paciente.

¿Cómo se evalúan los productos biosimilares?

Los productos biosimilares se evalúan conforme a la información de comparabilidad entre el medicamento biosimilar y el producto de referencia, en términos de calidad del producto, estudios no clínicos (por ej.: estudios farmacodinámicos en modelos animales y estudios de toxicidad) y estudios clínicos (por ej.: farmacocinéticos y farmacodinámicos en humanos). La eventual aprobación del producto biosimilar puede ser para la misma indicación y grupo de pacientes del producto de referencia correspondiente registrado en Singapur, o bien puede ser para indicaciones y grupos de pacientes más restringidos.

Información importante sobre productos biosimilares

- Los medicamentos biosimilares son productos similares pero NO idénticos a un producto biológico existente.
- Un producto biosimilar puede tener la misma indicación de uso o una indicación más restringida comparada con la del producto biológico existente.
- Cuando se prescribe un producto biosimilar, el nombre comercial del producto debe estar claramente especificado en la receta.
- Cuando se dispensa/administra un producto biosimilar, sólo se debe dispensar/administrar el producto que tiene el nombre comercial correcto. NO debe haber ninguna sustitución con otro producto con la misma Denominación Común Internacional sin solicitar aclaración al médico prescriptor. Cuando se notifica una reacción adversa, la marca comercial y el número de lote del producto deben estar claramente especificados.

¿Cómo se debe prescribir y dispensar un producto biosimilar?

La decisión del médico de prescribir un producto biosimilar o el producto biológico innovador depende de factores propios al paciente y a la institución donde realiza su práctica profesional. Sin embargo, al prescribir tales productos, es importante utilizar el nombre comercial del medicamento elegido. Un producto biosimilar puede tener la misma denominación común internacional (DCI) que el producto biológico de referencia pero no deben suponerse idénticos. El uso del nombre comercial contribuirá a evitar el tema de la sustitución automática del producto al ser dispensado en la farmacia o bien al ser administrado.

¿Cómo se notifican las reacciones adversas (ADR) a los biosimilares?

En vista de la complejidad de las moléculas biológicas y por las razones mencionadas anteriormente, es conveniente notificar el nombre comercial del producto biosimilar sospechado de causar una reacción adversa antes que el nombre de la sustancia (por ej. Genotropin® en lugar de somatropina), junto con el número de lote del producto utilizado.

Referencia:

1. <http://www3.niaid.nih.gov/research/resources/DAIDSClinRsrch/Glossary.htm>
2. *Drug Safety Update* Vol. 1, N° 7
Febrero de 2008 MHRA y CHM
3. *Adverse Drug Reaction News*, Vol. 10 N° 3, diciembre de 2008.
<http://www.hsa.gov.sg>

Publicaciones, información y eventos recientes

FIP y el futuro de la farmacia hospitalaria

La Conferencia Internacional sobre el Futuro de la Farmacia Hospitalaria fue organizada como parte del 68° Congreso Anual de la Federación Farmacéutica Internacional (FIP, por sus siglas en inglés). Farmacéuticos hospitalarios de todo el mundo se reunieron el 30-31 de agosto de 2008 en Basilea, Suiza donde lograron desarrollar satisfactoriamente un consenso con 74 declaraciones que reflejan la perspectiva elegida por la práctica profesional en el ámbito hospitalario.

La planificación de la Conferencia Internacional sobre el Futuro de la Farmacia Hospitalaria de la FIP llevó casi tres años, tiempo durante el cual se realizó una encuesta sobre la práctica de la farmacia hospitalaria. La encuesta, que describía la naturaleza y alcance de la práctica de la farmacia hospitalaria a nivel internacional, incluyó respuestas de 85 naciones que representan el 86% de la población mundial. Las declaraciones de consenso que se aprobaron, juntamente con las revisiones de la literatura basada en la evidencia que respaldan a las declaraciones, serán publicadas en su totalidad a comienzos de 2009 en un suplemento especial del *American Journal of Health-System Pharmacy*. Se podrá acceder al procedimiento completo a través del sitio web de la publicación.

Referencia:

<http://www.fip.org/globalhosp>

Evaluación, monitorización y cuantificación de situaciones del sector farmacéutico

La evaluación del sector farmacéutico permite monitorizar y cuantificar el acceso a medicamentos esenciales, y su seguridad, eficacia, buena calidad y uso apropiado. El *WHO Operational package for assessing, monitoring and evaluating country pharmaceutical situations* (Paquete operacional de la OMS para la evaluación, vigilancia y análisis de las situaciones farmacéuticas a nivel nacional) ha sido diseñado como una herramienta efectiva para investigadores, responsables de políticas de medicamentos y planificaciones y para todos aquéllos que necesiten utilizar elementos de medición normatizados para recopilar datos y otro tipo de información. Las herramientas presentadas ya han sido utilizadas durante varios años a nivel mundial y en diversos países. Además, el paquete operacional puede ser empleado por organizaciones que realizan donativos y organismos internacionales, por grupos profesionales y organismos no gubernamentales.

Referencia:

WHO Operational package for assessing, monitoring and evaluating country pharmaceutical situations. Guide for coordinators and data collectors.WHO/TCM/2007.2 en http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO_TCM_2007.2.pdf

Éxito del Foro Europeo de Farmacéuticos

El 18 de octubre de 2008 fue presentado en Bruselas el informe final del Foro Farmacéutico en el que se establecen principios y pautas sobre tres desafíos fundamentales del sector farmacéutico. Primero, cómo mejorar la información sobre enfermedades y tratamientos. Segundo, cómo comparar medicamentos e identificar los más efectivos. Tercero, cómo equilibrar el acceso y la retribución por innovación en caso de disponer de presupuestos sanitarios limitados.

El Foro Farmacéutico reunió a organizaciones y países de la Unión Europea, incluyendo organizaciones de pacientes, profesionales de la salud, industria y representantes de sistemas de seguro de salud. El informe final está conformado por un conjunto de principios y pautas cuyo objetivo es mejorar la cooperación en tres áreas fundamentales.

El Foro adoptó las siguientes directrices:

Mejorar la calidad de la información

Los principios centrales de calidad para el desarrollo de información dirigida a pacientes tienen como objetivo mejorar la calidad de la información proporcionando un marco claro y definido, así como también ayudar a identificar la información de baja calidad. El Foro invita a todos los actores del sector sanitario a consultar los principios propuestos. Debe mantenerse la prohibición de la publicidad de medicamentos bajo prescripción.

Aumentar la accesibilidad

Se debe proporcionar mayor información a la población en formatos de comunicación efectivos (por medios electrónicos y no electrónicos), teniendo en cuenta los idiomas, los sistemas de atención médica, y las tradiciones locales.

Generar información de la manera más efectiva con la colaboración de todos los participantes

El Foro recomienda a los Estados Miembros, la Comisión y los participantes del sector sanitario que intensifiquen la colaboración en el área de información brindada a los pacientes. Esta colaboración debe respetar los mínimos requisitos éticos de transparencia, revelación de datos de apoyo financiero y cualquier otro tipo de aval, y una definición de responsabilidades.

Efectividad relativa

Los Estados Miembros, las entidades que financian los medicamentos y los pacientes deben asumir el desafío común de administrar correctamente el presupuesto del sector sanitario, incluyendo los costos farmacéuticos, al tiempo que se promueven y mantienen los procesos de innovación. Por lo tanto, se debe reconocer la importancia de identificar cuáles son los medicamentos más efectivos.

Precio y reembolso

Las decisiones sobre precios finales y reembolsos habitualmente se deben tomar antes de que los pacientes puedan acceder a las nuevas soluciones sanitarias y de que las empresas innovadoras puedan obtener una retribución por su investigación. Si bien los Estados Miembros individuales toman las decisiones sobre precios y reembolsos, es común a todos el problema de lograr el equilibrio entre acceso y retribución contando con recursos limitados.

Uso óptimo de recursos

Un conjunto integrado de conocimientos debe contribuir a la utilización óptima de recursos limitados y al planteo de mecanismos específicos, tales como riesgos compartidos/ precios condicionales y licitaciones, y la adopción de

guías que ayudan a los organismos nacionales a encontrar un equilibrio entre gasto, acceso e innovación.

Retribución para la innovación

Se realizó un análisis del valor que se espera aporte la innovación y de los posibles mecanismos de retribución de medicamentos innovadores con el fin de generar áreas de coincidencia entre las necesidades de la salud pública y las inversiones en investigación y desarrollo a largo plazo.

Seguimiento

Se invita a los Estados Miembros y a las organizaciones a que implementen los lineamientos del Foro. La Comisión brindará asistencia para reforzar los instrumentos de cooperación.

Referencia:

Informe del European Pharmaceutical Forum, Bruselas, 2 de Octubre de 2008 en <http://ec.europa.eu/pharmaforum>

Herramienta de gestión de adquisiciones y suministros

Desde que el sitio web *Procurement & Supply Management Toolbox* (Herramienta de Gestión de Adquisiciones y Suministros) fuera lanzado en Diciembre de 2007, se le han agregado 27 nuevas herramientas lo que hace un total de 116 herramientas en inglés.

Ahora también se ha desarrollado la versión en francés que cuenta con 27 herramientas. Las categorías son:

1. Política
2. Selección
3. Cuantificación
4. Adquisición
5. Gestión de Inventario
6. Uso

7. Vigilancia & Evaluación

8. Precio

9. Desarrollo de capacidades

El sitio web ahora también cuenta con videos de demostración que explican cómo utilizar las distintas herramientas del sitio

(<http://www.psmtoolbox.org/demos.php>).

Referencia:

Vincent Habiyambere en WHO/AMDS habiyamberev@who.int, e IDA Solutions cmorris@idasolutions.org. Sitio web en <http://www.psmtoolbox.org>

Informe sobre medicamentos esenciales para niños

Se ha publicado un informe preliminar de la reunión del Segundo Subcomité de Expertos sobre Selección y Uso de Medicamentos Pediátricos Esenciales, incluyendo el borrador de la segunda Lista Modelo de Medicamentos Pediátricos Esenciales, para ser presentado como tema de agenda en la reunión del Comité de Expertos en marzo de 2009.

Referencia:

Información de la Organización Mundial de la Salud en http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/en/index.html

Mercado de antipalúdicos en Uganda

La organización *Medicines for Malaria Venture* (MMV) ha dado a conocer recientemente un nuevo informe exponiendo la situación del mercado de los antipalúdicos en Uganda. El informe pone de relevancia una nueva forma para reunir una base de evidencia de la estructura y tamaño del mercado de antipalúdicos, con la finalidad de poder emprender nuevas iniciativas que aumenten el acceso a medicamentos antipalúdicos de alta calidad.

Understanding the Antimalarials Market: Uganda 2007 — The Overview of the Supply Side (Comprendiendo el Mercado de los Antipalúdicos: Uganda 2007 —La Perspectiva de los Proveedores) ofrece una gran cantidad de datos interesantes sobre la estructura del mercado de los antipalúdicos en la zona rural de Uganda. El estudio identifica los tipos de medicamentos disponibles en el mercado, la disponibilidad de los productos en los puntos de venta, los diversos precios, asequibilidad, estructura de la cadena de suministro, y margen de beneficio de los precios.

Mediante la exposición de un registro detallado de los diferentes antipalúdicos disponibles, de los lugares donde la población puede obtenerlos y del precio que deben pagar, este estudio proporciona una base de evidencia a los responsables de las políticas sanitarias de Uganda y a nivel internacional para que emprendan iniciativas destinadas a reemplazar los medicamentos más antiguos e ineficaces por TCA de alta calidad y asequibles.

Referencia:

Understanding the Antimalarials Market: Uganda 2007 — The Overview of the Supply Side <http://www.mmv.org> and coghlanr@mmv.org

El derecho al acceso a los medicamentos

En una reunión de las organizaciones africanas de derechos humanos celebrada en Abuja, Nigeria, el 10 de noviembre de 2008, se aprobó una resolución solicitando a la Comisión Africana de Derechos Humanos y de los Pueblos el reconocimiento del derecho humano a acceder a los medicamentos necesarios.

El Foro de las ONG está compuesto por aproximadamente 100 organizaciones africanas de derechos humanos y parti-

cipa en calidad de observador en la Comisión Africana de Derechos Humanos. La resolución ahora será transmitida a la Comisión Africana para su tratamiento en la reunión bianual.

La resolución adoptada por el Foro invita a la Comisión Africana que reconozca “el acceso a los medicamentos necesarios como un componente fundamental del derecho a la salud...”. En particular, solicita a la Comisión que reconozca la obligación de respetar, proteger y cumplir el derecho al acceso a medicamentos, incluyendo “aprovechar la flexibilidad en el Acuerdo de la OMC sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, que promueve el acceso a medicamentos asequibles.” La copia completa de la resolución se encuentra disponible en <http://wcl.american.edu/pijip/go/humanrights> y <http://www.wcl.american.edu/pijip/go/resolution-abuja>

Referencia:

African NGO Forum Resolution on Right to Access to Needed Medicines at <http://www.wcl.american.edu/pijip/go/resolutionabuja>.

Nuevo ejemplar del boletín informativo de precios de la Health Action International /OMS

En septiembre, el informe del United Nations Millennium Development Goals (MDG) Gap Task Force (Grupo de Trabajo sobre el Desfase en el logro de los Objetivos de Desarrollo del Milenio creado por las Naciones Unidas) expresa que los medicamentos son demasiado costosos y que habitualmente la disponibilidad es deficiente.

El artículo principal en el Boletín Informativo de Precios de la OMS/HAI hace una sinopsis de los resultados fun-

damentales del informe de las Naciones Unidas, y enumera los objetivos nacionales e internacionales para reducir los precios y mejorar la disponibilidad. Otros artículos que se publican en el boletín son:

- Nueva legislación destinada a lograr la asequibilidad de los medicamentos en las Filipinas.
- Medidas adoptadas por el gobierno libanés para reducir precios y mejorar la transparencia.
- Mayor disponibilidad de artemeter/lumefantrina en Kenia.

- Novedades en la 2ª edición del manual de encuestas.

- Resultados fundamentales de una encuesta sobre precios y disponibilidad de medicamentos en Tailandia.

Referencia:

Sitio web de Health Action International
<http://www.haiweb.org> y
[http://www.haiweb.org/GlobalDatabase/
Main.htm](http://www.haiweb.org/GlobalDatabase/Main.htm)

