

INFOCECMED

Servicio Informativo del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Año 9 Número 49-50 julio-dic /04

ISSN 1684-1867

EDITORIAL	2
CIENCIA	
Conservación de <i>Candida albicans</i> en cuenta a -70°C .	3
REGLAMENTACIÓN	
Regulaciones emitidas por el cecmed en el segundo semestre del año 2004	9
ENSAYOS CLÍNICOS	
Pautas para la evaluación de las categorías 10 de riesgo de los medicamentos.	10
NOTICIAS DEL CECMED	
Acuerdo de Armonización de la Legislación para el registro Sanitario de Medicamentos y productos Biotecnológicos entre la República Cuba y la República Bolivariana de Venezuela.	21
ACTUALIDAD	
Empresa Menarini lanza nuevo medicamento de primera elección contra la migraña.	21
El abuso de eritromicina produciría infartos.	21



Comité Editorial

Presidente

Dr. Jesús Saiz Sánchez

Vicepresidenta

Dra. Celeste Sánchez González

Editora

Lic. Herminia Díaz Terry

Miembros

Dra. Santa D. Orta Hernández

Lic. Raúl Yáñez Vega

Lic. Lisette Pérez

Diseño

Silvia Sentmanat Pina

Imprime y distribuye

Centro de Información

Especializada en Medicamentos (CIEM)

Tel: (537) 2718645, 2718767

Fax: (537) 2714023

E-mail: cecmmed@cecmmed.sld.cu

<http://www.sld.cu/servicios/medicamentos/cecmmed/publicaciones/infocecmmed>.

Es responsabilidad de cada país proporcionar medicamentos seguros y eficaces a la población. Dentro de los medicamentos tenemos las Vacunas que son utilizadas en los Programas Nacionales de Inmunización y que tienen particularidades especiales que la diferencian del resto de los medicamentos.

La OMS define a una vacuna de "Calidad Asegurada" si cumple con las siguientes condiciones:

- ❖ La Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) del país controla la calidad de la vacuna de acuerdo con las 6 Funciones Básicas definidas por la OMS.
- ❖ No hay problema de calidad pendientes de resolver.

Con el objetivo de suministrar vacunas de calidad asegurada la OMS, ha establecido un proceso de Evaluación para las ARM, lo cual permite conocer el nivel de cumplimiento de las Funciones Básicas y a la vez identificar aquellas áreas que presentan deficiencias en las que se requiere fortalecimiento.

El CECMED fue evaluado por la OMS en el año 2000 y reevaluado en el 2002, obteniendo resultados muy satisfactorios. Este hecho ha permitido ganar prestigio y reconocimiento a nivel internacional por lo que la División de Vacunas de la OPS en Washington ha propuesto a nuestra institución para que capacite a otras ARM, como parte del Programa de Fortalecimiento que está llevando a cabo en la Región de las Américas.

En el pasado mes de Septiembre especialistas del CECMED impartieron un Curso-Taller sobre las "Funciones Básicas de las ARM para Vacunas" en Perú, donde participaron los siguientes países de la Región Andina, Venezuela, Colombia, Ecuador, Bolivia y Perú. Este curso fue realizado en el mes de Noviembre en Honduras para los países de Centroamérica: Panamá, Costa Rica, República Dominicana, El Salvador, Guatemala, México, Honduras y Nicaragua; permitiendo la capacitación de 47 profesionales de la Región, pertenecientes a 13 países. Otro Curso-Taller realizado por el CECMED en el pasado mes de Octubre fue sobre "Evaluación Clínica de Vacunas" en Cuba y contó con la participación de 14 especialistas de 7 países (México, Brasil, Argentina, Bolivia, Chile y Cuba).

Los resultados de estos Cursos han sido muy satisfactorios valorado por los organizadores de la OPS/Washington, los que han reconocido públicamente el apoyo que está brindando el CECMED y el Gobierno Cubano en el Fortalecimiento de otras ARM de la Región, para el control de las Vacunas.

Conservación de *Candida albicans* en cuentas a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$

Lic. Raisi Morales Valdés¹, Lic Adamelis Rosario Avilés Boza.,
Lic Maria de los Angeles Ramos García

Resumen

Las cepas de referencia que se emplean en el control de la calidad microbiológica de los medicamentos, necesitan ser conservadas por métodos que garanticen la viabilidad, la pureza y la estabilidad de las mismas.

Este trabajo tiene como objetivos el desarrollo de un método de conservación para la levadura *Candida albicans* por congelación a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ en cuentas de cerámica empleando glicerol como crioprotector así como la comparación con el método de conservación de la suspensión que se emplea actualmente en el laboratorio. En el mismo se evalúa el comportamiento de la pureza, la viabilidad y la estabilidad durante 1 año de conservación.

El método consiste en realizar una suspensión del microorganismo en un medio de preservación y añadirlo en criotubos con cuentas de cerámica estériles, eliminar el exceso de líquido y conservar en congelación a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. A las cepas conservadas se les determinó la viabilidad diferentes intervalos de tiempo, se realizó la curva de sobrevivientes y se determinó la pérdida de la viabilidad. Se evaluó además la pureza, el comportamiento de las características morfológico-culturales y fisiológicas de la especie para evaluar la estabilidad de la cepa durante el período de conservación.

Con este trabajo se demostró que el método de conservación en cuentas que resulta más ventajoso que el método de conservación de la suspensión que se emplea actualmente ya que permite mantener mayores % de sobrevivencia y mantiene la viabilidad en niveles aceptables. Se demostró además la efectividad del medio de preservación y el mantenimiento de la estabilidad y la pureza durante el periodo de conservación.

Introducción

La preservación de cepas es importante para todos los laboratorios que necesitan de este recurso biológico para el desarrollo de su trabajo, pero en laboratorios pequeños se presentan muchas dificultades por lo que se hace necesario desarrollar métodos de preservación útiles y confiables que se adapten a las condiciones de trabajo (5).

Las cepas que se emplean en el control de la calidad de los medicamentos necesitan ser mantenidas por métodos que garanticen la viabilidad, la pureza y la estabilidad de las mismas.

La Congelación es uno de los mejores métodos de conservación de cepas ya que permite garantizar un alto nivel de viabilidad y de estabilidad genética. El mismo consiste en la congelación de las células en un medio adecuado con un agente crioprotector a temperaturas inferiores a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (4).

A pesar de las múltiples ventajas que brinda este método tiene el inconveniente de que requiere de equipos especiales como los ultracongeladores. Los mismos corren el riesgo de que al producirse algún fallo en el sistema ocurra una subida no deseada de la temperatura, por lo que siempre es necesario contar con algún otro método alternativo que permita garantizar el buen estado de las cepas. Este trabajo tiene como objetivos el desarrollo de un método de conservación para la levadura *Candida albicans* por congelación a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ en cuentas de cerámica empleando glicerol como crioprotector así como la comparación con el método de conservación de la suspensión que se emplea actualmente en el laboratorio. En el mismo se evalúa el comportamiento de la pureza, la viabilidad y la estabilidad durante 1 año de conservación.

Métodos

Cepa:

Se empleó la cepa *Candida albicans* 0001 (ATCC 10231) que se utiliza en el ensayo de promoción de crecimiento de los medios de cultivo del ensayo de esterilidad (USP XXIV).

Comprobación de la pureza:

Se le realizó Tinción de Gram y se observó al microscopio óptico para ver si no había contaminación con otra especie.

Comprobación de las características morfológicas y culturales:

- Se sembró por estrías en medio Agar Extracto de Malta y se incubó por 72 h a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se observaron las características de las

colonias y se realizó una preparación en fresco para observar las características de las células.

- Se sembró además en dos frascos de 100 mL con 30 mL de Caldo Extracto de Malta, se incubaron por 7 días a 25 °C. Se observaron las características del crecimiento en medio líquido y se realizaron preparaciones en fresco a los 3 días y a los 7 días para observar las características de las células y las estructuras de reproducción.

Medio de preservación:

El medio recomendado para la conservación de las levaduras es el YM (extracto de malta, 3 mg; extracto de levadura, 3mg; glucosa, 10 g; peptona 5 g), pero por no contar con algunos de los ingredientes se empleó el siguiente:

Caldo Sabouraud Dextrosa (3 g), extracto de levadura (0,3 g), glicerol (15 mL) y agua (85 mL). Se distribuyó en tubos de cultivo con 10 mL y se esterilizó a 121 °C, 15 minutos.

Preparación de los criotubos con las cuentas:

- Se recuperaron criotubos con cuentas de cerámica de Technical Service Consultants, LTD, UK que fueron donados al laboratorio.
- Se lavaron en solución jabonosa y después se realizaron 3 enjuagues con agua corriente y 3 con agua destilada y se dejaron secar a temperatura ambiente.
- Se colocaron 20 cuentas por criotubo, y se esterilizaron a 121 °C, 15 minutos.

Conservación:

- La cepa se sembró en medio Agar Extracto de Malta y se incubó por 48 h a 25 °C.
- A partir de ese cultivo se preparó una suspensión en el medio de preservación.
- Se dispensó 1 mL en los criotubos con las cuentas estériles.
- Se aspiró varias veces con la pipeta para eliminar las burbujas de aire.
- Se eliminó el exceso de líquido y se conservó en congelación a -70 °C.
- Paralelamente se dispensó 0,5 mL de la suspensión en bulbos de 2 mL y se conservaron en congelación a -70 °C.

Control de viabilidad:

La viabilidad se determinó por conteo de las UFC/mL en medio Agar Sabouraud Dextrosa por el método de Miles-Mishra antes de la conservación, una semana después y a los 3, 6, 9 y 12 meses de conservación.

La determinación se realizó en dos criotubos, tomando una cuenta de cada uno para hacer diluciones en solución salina hasta 10^{-5} y se sembraron las 3 últimas (0,02 mL). Las placas se incubaron por 48 h a 25 °C, se contaron las colonias y se calculó el promedio de las dos placas para obtener las UFC/mL en una cuenta.

Para el caso de los bulbos con la suspensión, el método fue el mismo pero las diluciones se realizaron en dos muestras hasta 10^{-6} .

Curva de sobrevivientes:

Se realizó ploteando para cada intervalo de tiempo el valor medio de las UFC obtenidas dividido por el valor medio de las UFC obtenidas en el conteo de viabilidad inicial multiplicado por 100.

Pérdida de viabilidad:

Se determinó la pérdida de la viabilidad como el logaritmo de la diferencia entre las UFC iniciales obtenidas antes de la congelación y las obtenidas después de la congelación.

Estabilidad. Para comprobar la estabilidad de las cepas durante la conservación, se le realizó control de pureza y comprobación de las características morfológico-culturales como se describió anteriormente. Estas comprobaciones se realizaron antes de la conservación, una semana después y a los 3, 6, 9 y 12 meses de conservación.

A los 12 meses de conservación se comprobó además el comportamiento de características fisiológicas típicas de la especie (8).

- Asimilación de fuentes de carbono: Glucosa, Maltosa, Sacarosa, Galactosa y Lactosa.
 - Fermentación de fuentes de carbono: Glucosa, Maltosa, Sacarosa, Galactosa y Lactosa.
1. Los ensayos se realizaron según se describe en la bibliografía (2).

Resultados:

Después de 12 meses de almacenamiento, la cepa se mantuvo viable por los dos métodos de preservación y la pérdida de viabilidad fue mayor para la conservación de la suspensión (Tabla 1), además se obtuvo un mayor % de sobrevivientes para la conservación en cuentas (Fig. 1).

Durante los primeros 6 meses hay una pérdida considerable de la viabilidad, pero después se observa una tendencia a la estabilidad en la

conservación en cuentas, sin embargo para la conservación de la suspensión, la tendencia sigue siendo a disminuir la viabilidad.

La cepa mostró una buena estabilidad, ya que el comportamiento de las características morfológico-culturales (Tabla 2) y fisiológico-bioquímicas (Tabla 3) ensayadas se mantuvo de acuerdo a la descripción de la especie después de 12 meses de conservación.

Tabla 1. Viabilidad de *Candida albicans*.

Tiempo	Cuentas		Suspensión	
	UFC/mL	log	UFC/mL	log
T0 (antes de congelación)	2.38E+06	6.38	1.63E+09	9.21
T1 (1 semana)	2.26E+06	6.35	1.46E+09	9.16
T2 (3 meses)	1.25E+06	6.10	5.20E+08	8.72
T3(6 meses)	5.40E+05	5.73	1.15E+08	8.06
T4 (9 meses)	4.93E+05	5.69	6.63E+07	7.82
T5 (12 meses)	4.78E+05	5.68	2.63E+07	7.42
Perdida logaritmica de vialbilidad		0.70		1.14

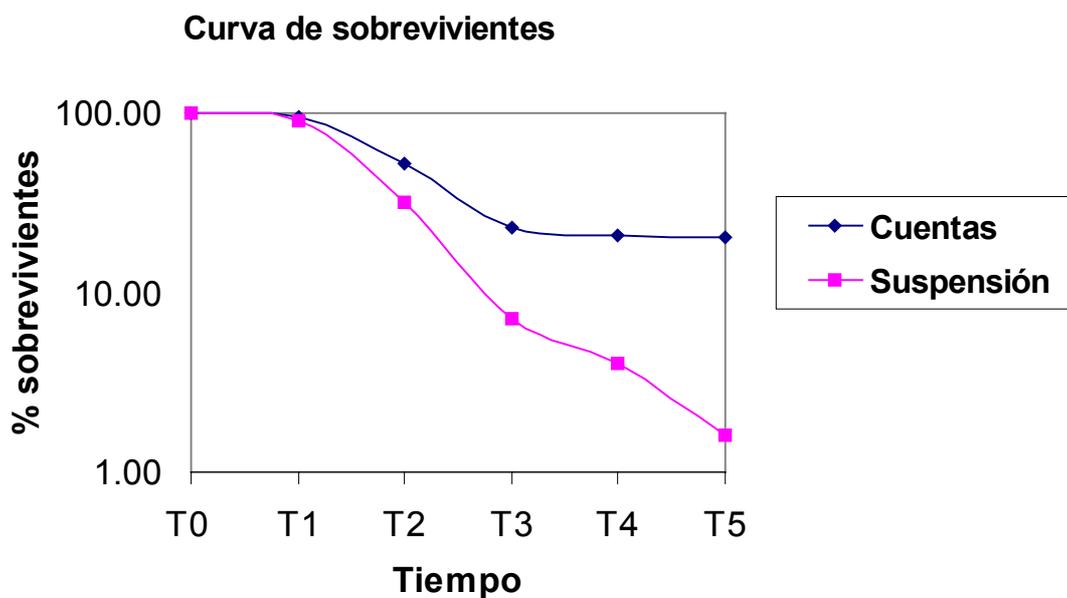


Fig. 1 Porcentaje de sobrevivientes de *Candida albicans*

Tabla 2. Características morfológico-culturales de *Candida albicans* . C: Conservación en cuentas; S: Conservación de la suspensión.

Características descritas(8)	Características observadas											
	Antes de conservar		1 semana		3 meses		6 meses		9 meses		12 meses	
	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S
Colonias blancas, blandas y cremosas	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Células redondas a ovals (blastosporas)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gemación unipolar	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pseudomicelio	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Clamidosporas	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabla 3. Características fisiológico-bioquímicas de *Candida albicans* después de 12 meses de conservación.

Características descritas(8)			Características observadas	
			Cuentas	Suspensión
Asimilación de fuentes de Carbono	Glucosa	+	+	+
	Maltosa	+	+	+
	Sacarosa	+	+	+
	Galactosa	+	+	+
	Lactosa	-	-	-
Fermentación de fuentes de Carbono	Glucosa	+	+	+
	Maltosa	+	+	+
	Sacarosa	+/-	+	+
	Galactosa	+	+	+
	Lactosa	-	-	-
Hidrólisis de la Urea			-	-

Discusión:

Las levaduras se pueden conservar por diversos métodos, obteniéndose los mejores resultados con la congelación a $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ en nitrógeno líquido. Sin embargo el almacenamiento a temperaturas entre $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ constituye una buena alternativa ya que da buenos resultados en aplicaciones no críticas donde puede ser tolerada alguna pérdida de viabilidad (10).

La congelación se puede hacer almacenando la suspensión del microorganismo con un crioprotector o empleando cuentas que se embeben en la suspensión celular a conservar (4). En este trabajo se aplicó el método de conservación en cuentas y se comparó con el método de conservación de la suspensión que se emplea en el laboratorio.

En los resultados se aprecia que se mantuvo la viabilidad por los dos métodos de conservación

durante 12 meses, lo que demuestra además que el medio de preservación empleado es efectivo.

Durante los primeros 6 meses de conservación hubo una pérdida considerable de la viabilidad que podría deberse a la inestabilidad de la electricidad que en ocasiones ha provocado el aumento de la temperatura. En los meses restantes se aprecia una tendencia a la estabilidad en el caso de la conservación en cuentas, mientras que para la conservación de la suspensión la tendencia continúa siendo a la pérdida de la viabilidad.

El estudio de las características morfológico-culturales y la aplicación de pruebas fisiológico-bioquímicas específicas para la especie nos permitió comprobar la identidad de la cepa y el mantenimiento de la estabilidad y la pureza durante el periodo de conservación.

En nuestras condiciones de trabajo es de vital importancia contar con un método alternativo para la conservación de las cepas de referencia que se emplean en el control de la calidad de los medicamentos ya que nos vemos afectados con repetidas fallas de la corriente eléctrica, lo que provoca la elevación de la temperatura del freezer y por consiguiente la pérdida de la viabilidad de las cepas.

Conclusiones y recomendaciones.

Con este trabajo se desarrolló el método de conservación en cuentas que resulta más ventajoso que el método de conservación de la suspensión que se emplea actualmente ya que permite mantener mayores % de sobrevivencia y mantiene la viabilidad en niveles aceptables (superior a 10^5 UFC/mL). Además tiene la ventaja de reducir el daño causado a las células por la congelación y descongelación a que son sometidas cuando se requiere hacer subcultivos ya que permite obtener una cuenta individual del criotubo sin necesidad de descongelar la muestra completa(4).

Bibliografía:

1. Abadias, M.; A. Benabarre; N. Teixido; J. Usall and I. Vinas. 2001. Effect of freeze drying and protectants on viability of the biocontrol yeast *Candida sake*.

2. Casadesus, L y Rojas, T. 1981. Folleto Práctico de Micología. Fac de Biología. UH.
3. Castro, G.; J.T. Hernández y C. Aquino. 2000. Manual sobre Conservación de Microorganismos. Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. México, D.F.
4. Charloner- Larson, G. and R. Anderson. 1998. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). Segunda parte: Validación. Organización Mundial de la Salud. Ginebra.
5. García, M.D. y Uruburu. 1998. La conservación de cepas microbianas. Actualidad SEM 30:12-16.
6. Harbec, P.S. and P. Turcotte. 1996. Preservation of *Neisseria gonorrhoeae* at -20°C . J. Clin. Microbiol. 34: 1143-1146
7. Kumate, J.; M. Juan; O. Saldate y S. Fabila. 1993. Mantenimiento y preservación de cepas microbianas. Subsecretaría de regulación y fomento sanitario. Laboratorio Nacional de Salud Pública. Subdirección de Pruebas microbiológicas. México, D.F.
8. Macola, S. 2001. *Candida*, 501-506 en Llops, A., *Microbiología y Parasitología Médicas I. Ed Ciencias Médicas*.
9. Moreira, T.; E. Iglesias and H. Delgado. 1995. Preservation of *Neisseria meningitidis* group B by freeze-drying. J. Microbiol. Methods. 23: 343-346
10. NC 26-212 Buenas Prácticas de Laboratorio. Comité Estatal de Normalización. Ministerio de Salud Pública. 1992
11. Perry, S.F. 1998. Freeze-Drying and Cryopreservation of bacteria. Molecular Biotechnology. 9: 59-64

Regulaciones emitidas por el CECMED en el segundo semestre del año 2004

1-Buenas Prácticas de Fabricación para Diagnosticadores. Regulacion no. 20-2004, aprobada y puesta en vigor mediante la Resolución CECMED No. 56/2004.

El objetivo de esta Regulación es establecer los requisitos que el CECMED considera necesarios para que los diagnosticadores se diseñen, produzcan y controlen de acuerdo a los principios de las Buenas Prácticas vigentes, garantizando la calidad de los mismos. Esta Regulación es aplicable a los diagnosticadores que sean producidos en Cuba.

Este documento es una segunda edición de la Regulación 20-2000. En el mismo se han actualizado numerosos aspectos establecidos en documentos de la

Organización Mundial de la Salud (OMS), de la Organización Internacional de Normalización (ISO) y del CECMED, aplicables a la fabricación de los diagnosticadores. Se han mantenido los elementos contemplados en documentos vigentes sobre diagnosticadores de la Unión Europea y Estados Unidos. Finalmente, ha sido enriquecido con la experiencia acumulada en las inspecciones estatales efectuadas a la industria nacional de los diagnosticadores y los criterios de los fabricantes. Todos estos elementos han sido convenientemente adaptados, considerando el estado actual de la ciencia y la tecnología en Cuba, así como las exigencias del mercado internacional para los diagnosticadores.

Pautas para la Evaluación de las Categorías de Riesgo de los Medicamentos

S. Deybis Orta Hernández, Juliette Escoto López, Raúl Yañez Vega

Introducción

La utilización de un medicamento requiere que el beneficio de su empleo sea superior a los riesgos que pueda generar. Idealmente debieran utilizarse medicamentos que aporten un beneficio sin ningún riesgo. En la práctica, el uso de la mayor parte de los medicamentos implica un cierto riesgo que debe intentar reducirse al mínimo.(1 Seguridad de medicamentos)

Al establecer las Fases del desarrollo de un nuevo medicamento y la relación con su seguridad, se describen en la etapa preclínica los efectos farmacológicos y su toxicidad y se establece un índice terapéutico que es esencial para que se inicie el estudio clínico.

El registro sanitario de un medicamento no implica que se cuente con todas las evidencias de su eficacia y seguridad, de hecho, constantemente se hace necesario adoptar medidas regulatorias que irían desde la modificación de las condiciones de su uso, hasta la retirada del mercado. Por esta razón, una vez comercializados debe continuarse vigilando su seguridad durante toda la vida útil del medicamento.

Cuando el perfil tóxico del nuevo medicamento o de los medicamentos de su clase lo aconsejan suelen iniciarse estudios post - comercialización específicos para vigilarlos, que pueden ser de fase IV o estudios de corte epidemiológico, cuya finalidad es cuantificar el riesgo o establecer la efectividad y seguridad, por tanto, la relación beneficio/riesgo del medicamento en la práctica clínica habitual. En el caso de que se detecte una frecuencia anómala de alguna reacción adversa se genera una alerta que puede requerir la realización de ensayos clínicos o estudios epidemiológicos específicos para cuantificar los factores de riesgo.

Además de reacciones adversas, los medicamentos producen otros problemas como ineficacia, dependencia o intoxicaciones, aspectos que deben vigilarse ya que originan morbilidad, hospitalización e incluso muerte. Estos problemas implican tener en consideración

la evaluación, estimación, monitoreo y manejo de los riesgos asociados al proceso de investigación - desarrollo y su uso en la práctica médica.

Teniendo en cuenta los aspectos señalados hasta el momento y la importancia del conocimiento de la relación beneficio/riesgo de los fármacos para el proceso de evaluación y registro, el CECMED, como Autoridad Reguladora de Medicamentos en Cuba, ha establecido una categorización de riesgo para los medicamentos, la cual debe tenerse en consideración durante el proceso de Investigación-Desarrollo de un producto y en su etapa de Registro Sanitario.

Objetivos

Elaborar una propuesta de normativa que permita establecer las categorías de riesgo a los productos en investigación que inician su proceso de desarrollo clínico (previo a la realización de ensayos clínicos) y a los medicamentos que pretenden obtener autorización de comercialización en el país, constituye el objetivo fundamental de este tema.

Material y Métodos

La ejecución de este trabajo, se concibió en 3 etapas, la **primera** que incluyó:

1. Una extensa revisión bibliográfica de los criterios internacionales existentes que abordan la temática del riesgo de los medicamentos, en su más amplio enfoque, en cuanto a riesgo ambiental, social, laboral, experimental, farmacológico, poblacional e individual, tanto para los productos en investigación en su proceso de I+D, como para los que pretenden su comercialización.
2. Se incluyó la revisión de diferentes glosarios de términos y definiciones. La revisión incluyó artículos, normativas, cursos, publicaciones varias de OMS, FDA, EMEA, España, Francia.

En la **segunda etapa** se realizó el análisis y discusión de los criterios establecidos en la literatura internacional revisada, para su adecuación a nuestra realidad y expectativas en lo que concierne a la seguridad de los medicamentos, expresado en términos de riesgo / beneficio.

Y en la **tercera etapa**, se elaboró el proyecto de "Pautas para el establecimiento de las Categorías

de Riesgo de los Medicamentos “que brinda la información acerca de las categorías de riesgo que pueden presentar los productos que inicien su desarrollo clínico en el país o pretendan comercializarse.

Desarrollo. Resultados y Discusión

Una vez concluidas las etapas de revisión y análisis de la literatura internacional, se procede a la elaboración del documento normativo que se propone tenga como formato:

1. **Fundamentación**
2. **Alcance**
3. **Definiciones**
4. **Consideraciones acerca de la caracterización del riesgo**
5. **Implicaciones para los trámites AEC y autorización de comercialización en el CECMED**
6. **Formato estándar y contenido de un reporte de evaluación del riesgo / beneficio de los medicamentos.**
7. **Implicaciones para los trámites de Autorización de Ensayos clínicos y Autorización de comercialización en el CECMED**
8. **Bibliografía**
9. **Anexos**

Con esta estructura identificada, se comienza a trabajar en la preparación de cada uno de los acápites de manera tal que la **fundamentación** recoja la necesidad de establecer las categorías de riesgo para conceptualizar a priori los aspectos mas importantes de la seguridad de un producto en desarrollo o en etapa de precomercialización. Se resumen los elementos relacionados con los diferentes riesgos que puede ocasionar un producto, teniendo su enfoque fundamental en el riesgo farmacológico, individual y poblacional.

En el **alcance** de esta normativa se identifica que esta regulación va dirigida a todos los profesionales que están involucrados en la estrategia de desarrollo clínico de los productos en investigación y en la preparación y evaluación de los medicamentos que pretenden ser comercializados en nuestro país. Se incluyen en este campo los medicamentos obtenidos por síntesis, los biológicos y los productos naturales, nacionales y de importación.

Las **definiciones y términos** que se declaran fueron compatibilizadas con las que se utilizan en el contexto normativo que ampara nuestro campo regulador. Se incorporaron un total de 31

Los resultados obtenidos se exponen en forma de tablas y gráficos para su mejor comprensión.

definiciones entre las que se incluyen nuevos términos relacionados con el riesgo, tales como, estimación, evaluación, manejo, monitoreo y percepción de riesgo. Además de las relacionadas con su clasificación riesgo absoluto, aceptable, admisible, añadido, atribuible, individual y relativo.

En el acápite de **consideraciones acerca de la caracterización del riesgo** se tratan grupos de actividades, de investigaciones, de categorías, y aspectos relacionados con el uso y manejo de los medicamentos en los que se conoce la posibilidad de aparición de riesgos y además resumen las características o especificaciones de los mismos, conforme el caso u ocasión de que se trate. Se incluyen.

- Farmacovigilancia
- Seguridad de los medicamentos
- Reacciones adversas
- Farmacoepidemiología
- Expresión del riesgo
- Riesgo asociado a embarazo y período de lactancia (Anexo5)

Categorías de riesgo durante el embarazo

Categorías de riesgo durante la lactancia

- Riesgo relacionado con la categoría Farmacológica, la dosis y la respuesta terapéutica.
- Otros tipos de Riesgo como el riesgo ambiental y laboral fueron investigados pero no se consideran de interés en este trabajo.

Para la preparación de una guía con **formato estándar y contenido de un reporte de evaluación del riesgo de un producto** se revisaron documentos de la OMS, FDA, Francia y España, que son organismos y países con experiencia en este tema. Se tuvo en consideración además los aspectos normados en nuestro país con respecto a la seguridad de los medicamentos y su posible riesgo. (Regulaciones sobre EC, Registro, Sistema de FV, BPR, Reglamento, y política Farmacéutica) y se tuvo en cuenta los criterios emitidos al respecto por los especialistas con mayor experiencia en materia de evaluación de medicamentos.

Con estos elementos se elaboró la propuesta para el Reporte de Evaluación de Riesgo de un producto con un formato y contenido específico para poder evaluar el riesgo real del producto tanto por los productores, como por la Agencia Reguladora de Medicamentos.

De esta forma se concibe el **Reporte de Evaluación de Riesgo**, como un resumen escrito, con formato preestablecido que describe las características de riesgo y la evaluación riesgo/beneficio de un producto determinado.

Estructura del Reporte de Evaluación

Datos Generales:

Nombre Genérico/Código:
Nombre Químico y/o Estructura:
Composición completa:
Categoría farmacológica:
Clasificación ATC:
Vía de administración:
Forma farmacéutica:

Datos Clínicos:

- Indicaciones propuestas (para estudio/para comercializarse)
- Aspectos relacionados con la seguridad:
 - Conocidos: Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias y reacciones adversas
 - En Estudio: Resumen de los resultados de estudios de tolerancia y seguridad en animales y humanos.

Evaluación del posible beneficio/riesgo: tomando en consideración

- Efecto farmacológico
- Respuesta terapéutica en términos eficacia. Relación con la gravedad de la enfermedad y el propósito y efectividad del tratamiento.
- La evaluación de seguridad y tolerancia. Incluir para las reacciones adversas lo relacionado con su seriedad/severidad, duración y/o incidencia.
- Posibles riesgos farmacológico, individual y poblacional

Información del productor/promotor:

Nombre de la Institución
Nombre de la persona que presenta el trámite:
Firma y Fecha.

Posteriormente de la presentación por parte de los productores/promotores del **Reporte de la Evaluación del Riesgo**, la Autoridad Reguladora de Medicamentos procederá a la evaluación del

mismo, teniendo en cuenta esta información y otros criterios desde el punto de vista general e individual, por lo que conllevaría a **Implicaciones para los trámites de Autorización de Ensayos clínicos y Autorización de comercialización en el CECMED.**

- Para la solicitud de trámites de autorización y/o modificación de ensayos clínicos y de autorización de comercialización en Cuba, se requiere información sobre el riesgo del producto en cuestión.
- Se recomienda a los productores y promotores que al elaborar el **Reporte de Evaluación de Riesgo**, se tengan en consideración las referencias y clasificaciones internacionales que se tratan en esta Regulación (Ej. Clasificación de estupefacientes y sicotrópicos de la FDA)
- El Productor /Promotor deberá entregar el **Reporte de Evaluación de Riesgo**, al CECMED incluido en la documentación de las solicitudes de tramites de ensayos clínicos de productos en investigación que se presenten por primera vez, con independencia de la etapa de desarrollo en que se encuentre (fase I, II, III)
- El Productor /Promotor deberá entregar al CECMED el **Reporte de Evaluación de Riesgo**, incluido en la documentación de las solicitudes de tramites de Autorización de Comercialización (de Inscripción, Modificación – si procede -, Comercialización Temporal, Liberación de Lotes de productos no registrados –si procede-).
- Deberá tenerse en consideración que la presentación de la evaluación de riesgo resulta beneficiosa para el proceso de I + D , pues permite al promotor, conocer y clasificar los riesgos potenciales de antemano, por lo que facilita la evaluación de seguridad del producto y en la etapa de precomercialización, permite al productor individualizar a priori el riesgo conocido y con esto se agiliza el proceso de evaluación del producto en cuestión.
- El CECMED para la evaluación de riesgo de los productos tendrá en cuenta, entre los principales aspectos los relacionados con:
 - Información de seguridad de los medicamentos
 - Prevalencia de uso del producto
 - Tiempo de comercialización
 - Clasificación farmacológica
 - Población a la que va dirigida

Gravedad de las RAM
Incidencia de las RAM:
y su clasificación de riesgo dependerá de la magnitud y/o, complejidad y/o características de cada uno de estos elementos. Se incluirán

Proyecto de “Pautas para el establecimiento de las categorías de Riesgo de los Medicamentos”

I.- Generalidades

La utilización de un medicamento requiere que el beneficio de su empleo sea superior a los riesgos que pueda generar. Idealmente debieran utilizarse medicamentos que aporten un beneficio sin ningún riesgo. En la práctica, el uso de la mayor parte de los medicamentos implica un cierto riesgo que debe intentar reducirse al mínimo.

La presente propuesta de “Pautas para el establecimiento de las categorías de Riesgo de los Medicamentos”, constituye una guía para la evaluación y clasificación del beneficio /riesgo por parte de los productores/promotores, de los medicamentos en la etapa de investigación desarrollo así como para su comercialización.

Este proyecto brinda a la Autoridad Reguladora de Medicamentos los elementos principales, a tener en cuenta durante el proceso de evaluación de la relación beneficio/riesgo de los productos en investigación y los que soliciten su autorización de comercialización.

Alcance

Esta regulación va dirigida a todos los profesionales que están involucrados en la estrategia de desarrollo clínico de los productos en investigación y en la preparación y evaluación de los medicamentos que pretenden ser comercializados en nuestro país. Se incluyen en este campo los medicamentos obtenidos por síntesis. Los biológicos y los productos naturales, nacionales y de importación.

Definiciones

Se describen en este acápite los términos y definiciones relacionados con el tema, que esclarecen los aspectos conceptuales y favorecen el análisis para su aplicación.

Acontecimiento adverso: Cualquier experiencia no deseada que ocurra a un sujeto durante la administración de un fármaco. Un acontecimiento adverso no tiene que tener necesariamente una relación causal con el tratamiento.

además otros aspectos generales y específicos relacionados directamente con los resultados de estudios e información documentada del producto.

Beneficio/Riesgo, relación o razón: Relación entre los beneficios y los riesgos que presenta el empleo de un medicamento. Sirve para expresar un juicio sobre la función del medicamento en la práctica médica, basado en datos sobre su eficacia y seguridad y en consideraciones sobre su posible uso indebido, la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, etc. El concepto puede aplicarse a un solo medicamento o a las comparaciones entre dos o más medicamentos empleados para una misma indicación.

Estimación del riesgo: Evaluación, con o sin modelos matemáticos, de la probabilidad y naturaleza de los efectos de la exposición a una sustancia química a partir de la cuantificación de las relaciones de dosis-efecto y dosis-respuesta para esa sustancia, la población y los componentes ambientales que pueden estar expuestos, y mediante la evaluación de los niveles de exposición potencial de las personas, organismos y ambiente en riesgo.

Evento adverso (EA): Es cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un sujeto que participa en un ensayo clínico al que se administra un producto en investigación, el que no tiene que tener necesariamente relación causal con ese tratamiento. Un acontecimiento adverso puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable e inesperado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma, o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto medicinal (en investigación), esté o no relacionado con este producto.

Un EA es **grave** cuando a cualquier dosis: produce la muerte, amenaza la vida del sujeto, produce incapacidad/invalidez significativa o permanente, da lugar a la hospitalización o prolongación de la misma o produce un defecto de nacimiento o anomalía congénita.

Evaluación del riesgo: Identificación y cuantificación del riesgo resultante del uso o la presencia de una sustancia química, considerando los posibles efectos dañinos en los individuos o la sociedad por usar dicha sustancia en la cantidad y de la manera propuesta y tomando en cuenta todas las rutas de exposición

posibles. Idealmente, la cuantificación requiere el establecimiento de relaciones de dosis-efecto y dosis-respuesta en individuos y poblaciones diana apropiados.

Evaluación de la toxicidad: Proceso de definir la naturaleza de las lesiones causadas en un organismo por la exposición a una sustancia química dada, la concentración de la exposición y la dependencia en el tiempo de las lesiones químicamente inducidas. El objetivo de la evaluación es establecer límites seguros de concentración de la exposición en relación con el posible tiempo de exposición.

Factores de Riesgo: Factores que aumentan la probabilidad de que se produzca una reacción adversa. Un factor de riesgo es una característica o circunstancia detectable en individuos o en grupos, asociada con una probabilidad incrementada de experimentar un daño a la salud.

Farmacovigilancia: Puede definirse como la actividad de salud pública destinada a la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. Su objetivo último es que todo medicamento se use con la máxima seguridad posible.

Genotóxico: Adjetivo aplicado a cualquier sustancia capaz de causar daños al ADN. Estos cambios pueden conducir a la transformación de células hasta formar un tumor maligno.

Incidencia: Número de casos nuevos que se detectan en una población expuesta durante un tiempo determinado.

Manejo de riesgos: Proceso de toma de decisiones que implica factores políticos, sociales, económicos y de ingeniería, con evaluaciones de riesgos relevantes relacionadas con un peligro potencial a fin de desarrollar, analizar y comparar opciones de control y seleccionar la respuesta óptima para la seguridad ante ese peligro. Esencialmente, el manejo de riesgos es la combinación de tres etapas: evaluación de riesgos, control de emisiones y exposiciones, monitoreo de riesgos.

Monitoreo de los efectos biológicos: Medición y evaluación de los primeros efectos biológicos derivados de la exposición a un producto químico en comparación con una referencia apropiada.

Monitoreo de riesgos: Proceso de seguimiento de las decisiones y acciones del manejo de riesgos a fin de verificar si se logra o no reducir la exposición y el riesgo.

Mutación: Cualquier cambio hereditario en el material genético. Puede tratarse de una transformación química de un gen individual (mutación de un gen o puntual) que altera su función. Por otro lado, este cambio puede incluir un reordenamiento, o ganancia o pérdida de parte de un cromosoma que puede ser microscópicamente visible. Esto se denomina "mutación cromosómica". La mayoría de las mutaciones se consideran dañinas.

Mutagénico: Que causa mutaciones; las sustancias mutagénicas pueden ser también carcinogénicas.

Nivel de efecto no observable (NOEL): La mayor concentración o cantidad de una sustancia química encontrada por experimento u observación que no causa una alteración adversa detectable de la morfología, capacidad funcional, crecimiento, desarrollo o ciclo de vida de un organismo diana. La dosis o concentración ambiental máxima que un organismo puede tolerar durante un periodo específico sin mostrar ningún efecto adverso detectable y por encima de las cuales los efectos adversos son aparentes.

Percepción de riesgos: Percepción subjetiva de la gravedad o importancia del riesgo basada en el conocimiento que una persona tiene de los diferentes riesgos y en el juicio moral, económico y político de sus implicancias.

Prevalencia de RAM: Proporción de la población que tiene una determinada reacción adversa en un determinado momento (estudios transversales) y se obtiene dividiendo el número de pacientes que presentan dicha reacción adversa por el número de personas expuestas al fármaco.

Reacción adversa a medicamentos: Un evento adverso que se considere relacionado de forma causal con el o los productos de investigación. Esta definición incluye las lesiones causadas por sobredosificación e interacciones con otros medicamentos.

Riesgo: Se aplica de manera más correcta a la frecuencia pronosticada o real de la ocurrencia de un efecto adverso de una sustancia química, medicamento u otro peligro.

Riesgo absoluto: El exceso de riesgo debido a la exposición a un peligro. También es la razón entre los casos con reacción adversa y los casos expuestos al medicamento.

Riesgo aceptable: Este concepto se relaciona con la probabilidad de contraer una enfermedad o

lesión que será tolerada por un individuo, grupo o sociedad. La aceptabilidad del riesgo depende de datos científicos, sociales, económicos y factores políticos, y de los beneficios que se derivan de una sustancia o proceso químico.

Riesgo admisible: Probabilidad de sufrir enfermedad o lesión que pueda ser soportada por un individuo, grupo o sociedad para obtener ciertos beneficios si se asume que el riesgo se podría minimizar a través de procedimientos apropiados de control.

Riesgo añadido: Diferencia en la incidencia de un efecto adverso en un grupo tratado (de organismos o de seres humanos expuestos) y un grupo de control (de los mismos organismos o de la incidencia espontánea en seres humanos).

Riesgo atribuible o exceso de riesgo: Diferencia entre el riesgo que tiene la población expuesta y la población no expuesta al medicamento.

Riesgo de minimis (riesgo despreciable): Riesgo insignificante y demasiado pequeño para ser de interés social (generalmente, se asume que es una probabilidad por debajo de 10^{-5} ó 10^{-6}); también puede significar "virtualmente seguro".

Riesgo individual: Probabilidad de que un individuo experimente un efecto adverso.

Riesgo Poblacional:

Riesgo relativo: Este término puede tener cualquiera de los siguientes significados de acuerdo con el contexto.

- Razón entre riesgo de enfermedad o muerte en los individuos expuestos y el riesgo en los no expuestos; este uso es sinónimo de "razón de riesgos";
- De manera alternativa, razón entre tasa de incidencia acumulativa en los individuos expuestos y la tasa de incidencia acumulativa en los no expuestos; es decir, razón de incidencia acumulativa;
- Algunas veces se usa como sinónimo para "proporción de posibilidades".

Teratógeno: Descriptor aplicado a cualquier sustancia que puede causar defectos de nacimiento no hereditarios.

III.- Consideraciones acerca de la caracterización del riesgo

En este acápite se tratan grupos de actividades, de investigaciones, de categorías, y aspectos relacionados con el uso y manejo de los medicamentos en los que se conoce la posibilidad aparición de riesgos y además se resumen las características o especificaciones de los mismos, conforme el caso u ocasión de que se trate.

Farmacovigilancia

Estudia el uso y los efectos de los medicamentos en las poblaciones, genera una alerta sobre una posible reacción adversa de un medicamento, la investiga poniendo en marcha nuevos estudios para cuantificar el riesgo y establecer la relación de causalidad, tras dicha investigación evalúa toda la información disponible y, finalmente, actúa tomando las medidas reguladoras necesarias e informando del riesgo y de dichas medidas a los profesionales sanitarios y a los pacientes con el fin de prevenirlo (3). Las medidas pueden incluir la modificación de la ficha técnica y del prospecto para el paciente, el establecimiento de una vigilancia especial, la restricción de su uso en grupos especiales de población e incluso la retirada del medicamento del mercado. Existe obligación de los Promotores con respecto a la recolección y análisis de la información relacionada con los riesgos de los medicamentos comercializados, así como, de la entrega sistemática de la misma a las ARM, para tomar decisiones cuando se precise.

Seguridad de los medicamentos

En sentido amplio se entiende por toxicidad cualquier efecto perjudicial que ocasiona un medicamento a un individuo, a una población o a la sociedad. En este sentido sería más adecuado hablar de riesgos de la medicación. Pero riesgo es también una expresión epidemiológica que indica la probabilidad de que suceda algo, mientras que la toxicidad incluye las consecuencias; por ejemplo, el riesgo de agranulocitosis es similar al de la anemia aplásica, pero la mortalidad de la anemia aplásica es notablemente mayor que la de la agranulocitosis. La seguridad de un medicamento definiría en sentido positivo la ausencia de toxicidad o riesgos.

En sentido estricto, la toxicidad de un medicamento designa los efectos indeseables dependientes de la dosis que aparecen cuando se utilizan dosis altas, cuando hay acumulación o en caso de intoxicación. Una reacción adversa es

todo efecto perjudicial y no deseado que aparece con las dosis de un medicamento utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de las enfermedades o la modificación de una función fisiológica (2). La definición de reacción adversa excluye las intoxicaciones propiamente dichas, pero incluye los efectos tóxicos que se producen con dosis terapéuticas debido a la presencia de factores fisiológicos, patológicos o iatrógenos que reducen la eliminación del fármaco. La tolerabilidad de un medicamento definiría en positivo la ausencia de reacciones adversas a dosis terapéuticas.

Reacciones adversas

Las **causas** de una reacción adversa pueden ser efectos farmacológicos exagerados, toxicidad directa, reacción inmunológica, metabolitos reactivos y metabolitos reactivos que producen una reacción inmunológica. Las **características** de una reacción adversa son muy variables. Puede aparecer de forma inmediata o tras años de tratamiento. Su curso temporal puede ser agudo o crónico y la mayor parte suelen ser reversibles cuando se retira el fármaco, pero en ocasiones son irreversibles.

La **importancia** de una reacción adversa depende de su frecuencia y gravedad. La gravedad puede expresarse por las repercusiones sobre la actividad cotidiana del paciente o por sus repercusiones clínicas. Además de la gravedad absoluta de una reacción debe tenerse en cuenta la gravedad relativa. Por ejemplo, no es igual una agranulocitosis por un antineoplásico que por un analgésico, ni es igual la somnolencia o inestabilidad producida en un paciente ingresado que en uno que realiza actividades peligrosas o que conduce un vehículo.

Los **factores de riesgo** aumentan la probabilidad de que se produzca una reacción adversa. Pueden ser farmacocinéticos cuando producen un aumento de la concentración plasmática del fármaco que origina la reacción adversa o farmacodinámicos cuando producen un aumento de la sensibilidad a los efectos del medicamento.

Farmacoepidemiología

La farmacoepidemiología aplica los principios de la epidemiología al análisis del uso y de los efectos de los medicamentos en las poblaciones. Se aplica tanto a los estudios de utilización de medicamentos como a los estudios de farmacovigilancia y sirve para que los pacientes, los médicos que los atienden, las autoridades

sanitarias y la sociedad en general, tengan elementos de juicio sobre el beneficio y los riesgos de utilizar los medicamentos, así como, para que tomen las medidas necesarias para optimizar su uso.

Los estudios epidemiológicos son (estudios de tipo observacional, retrospectivos y prospectivos, que pueden utilizar datos de la historia clínica, entrevistas y bases de datos) para cuantificar el riesgo o verificar una hipótesis. La cuantificación del riesgo puede ser descriptiva (si sólo incluye un grupo en el que se establece la frecuencia de la reacción) o analítica (si se comparan las frecuencias de dos grupos). La verificación de la hipótesis de que la población expuesta a un medicamento tiene un riesgo mayor que la que no lo está, siempre requiere comparar los resultados de dos grupos.

La aplicación de la epidemiología a la farmacovigilancia se inició en 1961 debido a los efectos teratogénicos de la talidomida y ha permitido detectar el síndrome del niño gris por cloramfenicol, el cáncer vaginal en adolescentes cuyas madres habían tomado dietilestilbestrol durante el embarazo, los efectos teratogénicos de la isotretinoína, las alteraciones del SNC por triazolam, las ideas suicidas por fluoxetina, las muertes por fenoterol y el tromboembolismo por anticonceptivos orales.

Expresión del riesgo

La cantidad de reacciones adversas puede expresarse como un número, una proporción (en la que el denominador incluye al numerador), una razón (en la que el denominador excluye al numerador) o una tasa (que siempre va referida a una unidad de tiempo). En los estudios descriptivos, el riesgo suele expresarse como prevalencia e incidencia. La incidencia de una reacción adversa se expresa por unidad de tiempo, pero hay reacciones adversas cuya incidencia no es constante y varía con el tiempo debido a mecanismos compensatorios, al tiempo necesario para que se observe la respuesta y a la desaparición de los pacientes susceptibles que ya han presentado la reacción adversa.

Riesgo asociado a embarazo y período de lactancia (acotar USPDI y artículos)

La valoración del riesgo potencial de un medicamento utilizado durante el embarazo no es fácil de realizar, pues debe tenerse en cuenta no sólo su capacidad intrínseca para originar malformaciones o problemas durante la gestación y el parto, sino la fase del embarazo en que se

utiliza, la dosis y duración del tratamiento y la propia patología materna. La información de que se dispone en la mayoría de ocasiones es muy escasa, por lo que es difícil establecer unas recomendaciones de uso. En último caso, siempre es conveniente realizar una valoración individual sobre la necesidad del tratamiento y valorar la relación riesgo-beneficio. Se describen en el Anexo 4 un ejemplo de drogas teratógenas en humanos.

- **Categorías de riesgo durante el embarazo**

Categoría A: Estudios controlados en gestantes no han demostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre, no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores, y la posibilidad de daño fetal parece remota. **Medicamentos considerados "seguros".**

Categoría B: En animales no han demostrado riesgo de malformaciones, pero no existen estudios controlados en mujeres gestantes. **El uso de estos medicamentos se acepta, generalmente, durante el embarazo.**

Categoría C: En animales han demostrado originar malformaciones, pero estudios controlados en gestantes no han detectado casos, o bien, no se dispone de estudios en animales ni en mujeres. **Medicamentos para los que no puede descartarse el riesgo teratógeno. Su uso debería restringirse a situaciones en que no existe otro fármaco más seguro.** Esta categoría representa en gran medida un "cajón de sastre" donde se incluyen gran número de medicamentos, especialmente los más nuevos, de los que se carece de información.

Categoría D: En animales han demostrado originar malformaciones, pero no existen estudios controlados en mujeres gestantes, o bien, existen evidencias de riesgo fetal en mujeres gestantes, pero el beneficio potencial puede superar el riesgo esperado.

Medicamentos que han demostrado causar teratogenia, pero cuyo uso se asume en determinadas patologías maternas en que el riesgo de efectos adversos fetales por mal control es superior al riesgo teratógeno de los medicamentos (epilepsia, asma, diabetes, enfermedad tiroidea,...)

Categoría X: Estudios en animales y mujeres gestantes han demostrado efectos teratógenos, y el riesgo potencial supera su posible beneficio. **Medicamentos de alto riesgo, absolutamente contraindicados durante el embarazo. Cuando es necesario utilizarlos en mujeres en edad**

fértil, se aconseja tomar medidas anticonceptivas mientras dure el tratamiento.

- **Categorías de riesgo durante la lactancia**

I.- La droga no se excreta en la leche materna

II.- La droga es excretada en la leche materna pero no tiene influencia en el niño cuando se utiliza a dosis terapéutica.

III.- La droga es excretada en la leche materna en cantidades tales que hay un riesgo de influenciar sobre el niño, cuando se utiliza a dosis terapéutica.

IV.- Se desconoce si la droga se excreta en la leche materna o la información disponible es insuficiente para evaluar el riesgo en el niño.

Riesgo relacionado con la categoría Farmacológica, la dosis y la respuesta terapéutica.

Existen aspectos relacionados con la categoría farmacológica que definen un grado de riesgo para cada uno de los medicamentos. En sentido general algunos de estos productos de solo mencionarlos nos indican la magnitud del riesgo de los mismos, como es el caso de los antineoplásicos, inmunomoduladores, antimicrobianos, medicamentos para trastornos cardiovasculares o neurológicos, vacunas, productos biológicos, estupefacientes, psicotrópicos, corticosteroides, cardiotónicos, digitálicos y antiarrítmicos, entre otros. Los riesgos relacionados con la toxicidad y seguridad de los productos aún habiendo sido evaluada durante el desarrollo del medicamento, tienen una repercusión predeterminada en el organismo humano.

Por otro lado los riesgos establecidos en la utilización de las dosis adecuadas con la respuesta terapéutica esperada, son bien estudiados en su proceso de I+D, sin embargo suceden casos, en los que aparecen reacciones a las dosis establecidas o como se espera en los casos de sobredosis, estos elementos deben ser tenidos en consideración al evaluar el riesgo de cada producto.

IV. Formato estándar y contenido de un reporte de evaluación del riesgo de un producto

Para la preparación de una guía con **formato estándar y contenido de un reporte de evaluación del riesgo de un producto** se revisaron documentos de la OMS, FDA, Francia y España, que son organismos y países

con experiencia en este tema. Se tuvo en consideración además los aspectos normados en nuestro país con respecto a la seguridad de los medicamentos y su posible riesgo. (Regulaciones sobre EC, Registro, Sistema de FV, BPR, Reglamento, y política Farmacéutica) y se tuvo en cuenta los criterios emitidos al respecto por los especialistas con mayor experiencia en materia de evaluación de medicamentos.

Con estos elementos se elaboró la propuesta para el Reporte de Evaluación de Riesgo de un producto con un formato y contenido específico para poder evaluar el riesgo real del producto tanto por los productores, como por la Agencia Reguladora de Medicamentos.

De esta forma se concibe el **Reporte de Evaluación de Riesgo**, como un resumen escrito, con formato preestablecido que describe las características de riesgo y la evaluación riesgo/beneficio de un producto determinado.

Estructura del Reporte de Evaluación

Datos Generales:

Nombre Genérico/Código:

Nombre Químico y/o Estructura:

Composición completa:

Categoría farmacológica:

Clasificación ATC:

Vía de administración:

Forma farmacéutica:

Datos Clínicos:

- Indicaciones propuestas (para estudio/para comercializarse)
- Aspectos relacionados con la seguridad:
 - Conocidos: Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias y reacciones adversas
 - En Estudio: Resumen de los resultados de estudios de tolerancia y seguridad en animales y humanos.

Evaluación del posible beneficio/riesgo: tomando en consideración

- Efecto farmacológico
- Respuesta terapéutica en términos eficacia. Relacionar con la gravedad de la enfermedad y el propósito y efectividad del tratamiento.
- La evaluación de seguridad y tolerancia. Incluir para las reacciones adversas lo relacionado con su seriedad/severidad, duración y/o incidencia.
- Posibles riesgos farmacológico, individual y poblacional

Información del productor/promotor:

Nombre de la Institución

Nombre de la persona que presenta el trámite:

Firma y Fecha.

Posteriormente de la presentación por parte de los productores/promotores del **Reporte de la Evaluación del Riesgo**, la Autoridad Reguladora de Medicamentos procederá a la evaluación del mismo, teniendo en cuenta esta información y otros criterios desde el punto de vista general e individual, por lo que conllevaría a **Implicaciones para los trámites de Autorización de Ensayos clínicos y Autorización de comercialización en el CECMED**

- Para la solicitud de trámites de autorización y/o modificación de ensayos clínicos y de autorización de comercialización en Cuba, se requiere información sobre el riesgo del producto en cuestión.
- Se recomienda a los productores y promotores que al elaborar el **Reporte de Evaluación de Riesgo**, se tengan en consideración las referencias y clasificaciones internacionales que se tratan en esta Regulación (Ej. Clasificación de estupefacientes y psicotrópicos de la FDA)
- El Productor /Promotor deberá entregar el **Reporte de Evaluación de Riesgo**, al CECMED incluido en la documentación de las solicitudes de tramites de ensayos clínicos de productos en investigación que se presenten por primera vez, con independencia de la etapa de desarrollo en que se encuentre (fase I, II, III)
- El Productor /Promotor deberá entregar al CECMED el **Reporte de Evaluación de Riesgo**, incluido en la documentación de las solicitudes de tramites de Autorización de Comercialización (de Inscripción, Modificación – si procede -, Comercialización Temporal, Liberación de Lotes de productos no registrados –si procede-).
- Deberá tenerse en consideración que la presentación de la evaluación de riesgo resulta beneficiosa para el proceso de I + D , pues permite al promotor, conocer y clasificar los riesgos potenciales de antemano, por lo que facilita la evaluación de seguridad del producto y en la etapa de precomercialización, permite al productor individualizar a priori el riesgo conocido y con esto se agiliza el proceso de evaluación del producto en cuestión.

- El CECMED para la evaluación de riesgo de los productos tendrá en cuenta, entre los principales aspectos los relacionados con:
 - Información de seguridad de los medicamentos
 - Prevalencia de uso del producto
 - Tiempo de comercialización
 - Clasificación farmacológica
 - Población a la que va dirigida
 - Gravedad de las RAM

Incidencia de las RAM:
y su clasificación de riesgo dependerá de la magnitud y/o, complejidad y/o características de cada uno de estos elementos. Se incluirán además otros aspectos generales y específicos relacionados directamente con los resultados de estudios e información documentada del producto.

En la Tabla No.1 se resume la información cruzada de los principales aspectos a evaluar y su categoría de riesgo asociada.

Aspectos a tomar en cuenta	Categorías de riesgo		
	Mayor/Absoluto	Medio o incierto/ aceptable o admisible	Menor/despreciable
Información de seguridad de los medicamentos:			
Elevada	X		
Media		X	
Baja			X
Prevalencia de uso del producto:			
Elevada	X		
Media		X	
Baja			X
Tiempo de comercialización:			
+ de 5 años			<u>X</u>
- de 5 años		<u>X</u>	
Nuevo Producto	<u>X</u>		
Clasificación farmacológica:			
<ul style="list-style-type: none"> Antiinfeccioso, Cardiovascular, Nervioso, Antineoplásicos, Sangre, Inmunomoduladores, otros Biológicos 	X		
<ul style="list-style-type: none"> Endocrino Metabólico, Antiinflamatorios, Parasitología, Respiratorio 		X	
<ul style="list-style-type: none"> Dermatológico, Digestivo, Genitourinario, Organos sensoriales 			X
Población a la que va dirigida:			
Poblaciones especiales	X		
Casos especiales	X	X	
Población diana		X	X

Gravedad de la RAM:				
Aumento de la mortalidad Amenaza vital	X			
Aumento de ingresos hospitalarios o prolongación de la estadía, o enfermedad incapacitante, o RAM moderada		X		
RAM leve				X
Incidencia de la RAM:				
Muy frecuente: $\geq 1/10$ Frecuente: entre $1/100$ y $1/10$	X			
Infrecuente entre $1/1000$ y $1/100$		X		
Rara entre $1/10\ 000$ y $1/1000$ Muy rara $< 1/10\ 000$			X	

Bibliografía

1. Abrahan G Hartzema et al. Pharmacoepidemiology, 3rd Edition, 1998.
2. Benefit-Risk balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals, CIOMS – Geneva 1998.
3. Dictionnaire de Pharmaco-épidémiologie, ARME-Pharmacovigilance Editions, 1998.
4. Methodological Approaches in Pharmacoepidemiology ARME-Pharmacovigilance Editions, 1998.
5. Guidelines for Preparing Core Clinical – Safety Information on Drugs, CIOMS – Geneva 1999.
6. Glosario de Medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Uso. OPS. 1999
7. FDA Issues Draft Guidance to Further Reduce the Possible Risk of Transmission of Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by Blood and Blood Products, May 2002.
8. Criterios de seguridad en la selección de medicamentos. Alerta de Farmacovigilancia No. 30 – 2003, Servicio Andaluz de Salud.
9. Guidance for Industry: Development and Use of Risk Minimization Action Plans. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), May 2004.
10. Guidance for Industry: Premarketing Risk Assessment. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), May 2004.

La Reunión de la Comisión Mixta Cuba-Venezuela aprobó el programa de trabajo para el 2005 en el marco del Convenio Integral de Cooperación entre ambos países.

Bajo este marco se firmó, por ambos Ministros el Acuerdo de Armonización de la Legislación para el Registro Sanitario de Medicamentos y Productos Biotecnológicos, como resultado de un intenso proceso de trabajo entre el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba y el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la República Bolivariana de Venezuela, el cual damos a conocer:

ACUERDO

DE ARMONIZACIÓN DE LA LEGISLACIÓN PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS ENTRE LA REPÚBLICA DE CUBA Y LA REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA.

IMPUESTOS: Que al amparo del **CONVENIO INTEGRAL DE COOPERACIÓN ENTRE LA REPÚBLICA DE CUBA Y LA REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA** suscrito en Caracas, el 30 de Octubre del año 2000, se ha desarrollado un proceso de armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos y productos biotecnológicos.

CONVENCIDOS: Que este proceso entre las autoridades reguladoras de medicamentos ha permitido establecer un marco normativo que contribuye al desarrollo de las relaciones en el campo de la salud para ambos países; por lo que ambas partes:

CONVIENEN

Primero: Establecer la armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos con el objetivo de facilitar el acceso a medicamentos y productos biotecnológicos seguros, eficaces y de buena calidad y así contribuir a garantizar la protección de la salud de la población.

Segundo: Las autoridades reguladoras de medicamentos de ambos países establecerán los mecanismos, vías y procedimientos diferenciados para los procesos administrativos y técnicos que permitan la evaluación y aprobación acelerada de los registros sanitarios de los medicamentos, brindando oportuna respuesta y tomando en consideración las prioridades establecidas por sus respectivos sistemas de salud.

Tercero: Se faculta a los directores del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba y el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la República Bolivariana de Venezuela para establecer los procedimientos para el cumplimiento de lo dispuesto en el presente instrumento.

Cuarto: Ambas autoridades desarrollarán un seguimiento sistemático del presente acuerdo y realizarán al menos un encuentro anual para la evaluación de los progresos alcanzados y aprobar las acciones necesarias para su perfeccionamiento, de lo cual informarán al Grupo de Salud de cada país, previo a la realización de las reuniones de la Comisión Mixta para la Cooperación Económica y Científico Técnica correspondiente.

Quinto: El acta resumen de las reuniones que sobre la armonización de la legislación de medicamentos y productos biotecnológicos han sostenido el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos de la República de Cuba y el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" de la República Bolivariana de Venezuela, se adjunta al presente acuerdo como anexo formando parte integral del mismo.

Sexto: El presente acuerdo entrará en vigor a partir de su firma y tendrá una vigencia de cinco (5) años prorrogable por iguales períodos, salvo que una de las partes le comunique a la otra por escrito su intención de cancelarlo con seis (6) meses de anticipación a la fecha de su caducidad.

Dado y hecho en la Ciudad de la Habana a los 25 días del mes de septiembre del año 2004, en dos ejemplares originales en idioma español ambos al mismo tenor.

POR EL MINISTERIO DE SALUD PUBLICA DE LA REPUBLICA DE CUBA

Dr. José Ramón Balaguer Cabrera
MINISTRO

POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO DE LA REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA

Dr. Roger Capella Mateo
MINISTRO

ACTUALIDADES

Empresas Menarini lanza un nuevo medicamento de primera elección contra la migraña. Frovatriptán bajo el nombre de "Forvey" como fármaco de primera elección para el tratamiento de los ataques agudos de migraña. Madrid 19/10/04 (Europa press)

El abuso de eritromicina produciría infartos *Los especialistas aseguran que el fármaco combinado con otros medicamentos puede ocasionar males cardíacos*

Boletines informativos

Quito, miércoles 15 de septiembre de 2004

