

## El registro de los medicamentos en el contexto europeo: papel de las agencias reguladoras

M. Madurga Sanz<sup>a</sup>, FJ. de Abajo Iglesias<sup>b</sup>,  
D. Montero Corominas<sup>b</sup>, G. Martín-Serrano García<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Farmacéutico

<sup>b</sup>Médico

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española del Medicamento

---

Rev Pediatr Aten Primaria 2004; 6: 323-343  
Mariano Madurga Sanz, mmarduga@agemed.es

### Resumen

*En los últimos años se han reorganizado los organismos reguladores de medicamentos en la Unión Europea, en particular en España. Se describen las características y funciones de la Agencia Española del Medicamento. También, los procedimientos de registro de medicamentos que existen en la Unión Europea. En particular, se revisa la información exigida en la autorización de medicamentos e imprescindible para la prescripción, dispensación y administración. Se describen los pasos dados por la Comisión Europea y la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) para establecer unas normativas que optimicen el uso de medicamentos en Pediatría, evitando su utilización en condiciones de uso no autorizadas.*

**Palabras clave:** Regulación de medicamentos, Agencia Española del Medicamento, Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), Uso de medicamentos en niños.

### Abstract

*In the last years, the National Regulatory Authorities of the European Union were reorganized, especially in Spain. This paper describes the functions and characteristics of the Spanish Medicines Agency. We review the European current procedures of medicines' registration. Particularly, we describe the data, which should be necessary to register medicinal products. Also, we review the drug information for prescribing, dispensing, and for its administration.*

*The European Commission, and the European Agency for the Evaluation on Medicinal Products (EMA) have taken several initiatives to optimize the paediatric use of medicines, and reduce the use of unlicensed and off-label medicine in children.*

**Key words:** Pharmaceutical regulation, Spanish Medicines Agency, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Medicines in Children.

Hace 50 años, sólo un 25 % de las ventas de los medicamentos correspondía a las 'especialidades farmacéuticas', mientras que en la actualidad constituyen la mayor parte de las ventas de los preparados farmacéuticos en las oficinas de farmacia, en detrimento de las fórmulas magistrales<sup>1</sup>.

Nuestra Ley del Medicamento<sup>2</sup> de 1990 define las 'especialidades farmacéuticas' como los '*medicamentos de composición e información definidas, de forma farmacéutica y dosificación determinadas, preparados para uso medicinal inmediato, dispuestos y acondicionados para su dispensación al público, con denominación, embalaje y etiquetado uniformes a los que la Administración del Estado otorgue autorización sanitaria e inscriba en el Registro de especialidades farmacéuticas*'. El principio de intervención pública determina que los medicamentos deben ser legalmente reconocidos y no clandestinos.

Actualmente los medicamentos son los únicos productos manufacturados que requieren una autorización administrativa previa a la comercialización. Un fabricante presenta una solicitud en el registro sanitario correspondiente, y, después de su evaluación y aceptación, se otorga una autorización para su comercialización. Su repercusión en la Sa-

lud Pública avala las exigencias de las autoridades sanitarias responsables de la comprobación de la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos, correctamente identificados y con información apropiada. La intervención pública no se realiza sólo para autorizar inicialmente la comercialización. Cada cambio en las condiciones de la autorización requiere una nueva autorización administrativa: una solicitud de nueva indicación terapéutica debe recibir el refrendo de la autoridad reguladora, pero también una nueva información en su ficha técnica, como una nueva reacción adversa o una precaución.

### **El registro de los medicamentos**

El desarrollo de un nuevo medicamento necesita abundante información científico-técnica que avale su eficacia, su seguridad y su calidad. Los laboratorios farmacéuticos sintetizan y desarrollan sustancias químicas o biológicas con actividad farmacológica. Con un número entre 1.000 y 2.000 sustancias activas, se inician los pasos para identificar posibles medicamentos. Se pasan por baterías de pruebas y tests de actividad farmacológica en animales, en estructuras celulares y en modelos de biología molecular. Es la llamada fase pre-clínica, en la que sólo unas pocas sustancias activas pasan las

pruebas para la siguiente comprobación final de sus virtudes terapéuticas. Primero se realiza en voluntarios sanos para investigar su tolerabilidad y su metabolismo en el ser humano. Es la denominada fase I, realizada con unas decenas de voluntarios sanos<sup>3</sup>. Después se experimenta en diferentes grupos de pacientes. Son las denominadas fase II y III de su desarrollo: el potencial medicamento se experimenta para determinar la dosis y la eficacia preliminar frente a un placebo o a una terapéutica estándar, en grupos de pacientes seleccionados a partir de criterios de inclusión y de exclusión, lo que nos ofrece unos resultados de su 'eficacia' terapéutica en situaciones ideales, sin enfermedades concomitantes ni tratamientos simultáneos. En las fases I, II y III se puede llegar a reunir experimentación en unos pocos miles de pacientes<sup>1,3,4</sup>.

Los datos obtenidos de estudios farmacológicos, farmacocinéticos y toxicológicos en animales o estructuras celulares, administrado el fármaco tanto de forma aguda como crónica, permiten avalar su *seguridad*. La investigación clínica basada en ensayos clínicos aporta información específica de su *eficacia*. Desde 1962, con los cambios legislativos en EE.UU., los ensayos clínicos garantizan una eficacia y una seguridad adecuadas, requisitos para que los me-

dicamentos consigan la preceptiva autorización de las autoridades sanitarias reguladoras<sup>1,3,5</sup>.

Estos datos acerca de su *seguridad* y *eficacia* se complementan con información que avala la calidad. No sólo se exige que el fármaco sea eficaz en una determinada patología; sino que también sea de calidad, que cumpla las normas de farmacopea europea en lo que respecta a las propiedades farmacotécnicas, como son: las características de la materia prima farmacéutica, sus excipientes, y las propiedades de estabilización, disgregación y absorción, etc., del medicamento en la forma final para su uso (comprimidos, grageas, jarabe, etc).

En este dossier de registro se detallan todas las características del proceso de fabricación del medicamento. Esto es crucial en aquellos medicamentos de origen biológico, como son las vacunas y los hemoderivados, las inmunoglobulinas, los factores de coagulación y la albúmina. En los últimos diez años se han incorporado procesos en la fabricación de estos medicamentos para conseguir la máxima inactivación viral que impida el contagio en los pacientes. Se deben recordar los casos de contagios de SIDA o de hepatitis C en pacientes que habían recibido estos hemoderivados. En los medicamentos biológicos es trascenden-

tal el control de la calidad de todos los pasos en el proceso de extracción, separación y purificación a partir de la materia prima. En el caso de hemoderivados, la materia de partida puede ser un *pool* de 2.000 donaciones de sangre de voluntarios sanos, controlados con análisis permanentes para asegurar la máxima pureza en el material de partida.

En conjunto, un dossier completo de registro puede ocupar varios metros cúbicos de información sobre la calidad, la eficacia y la seguridad del medicamento con sus respectivos informes de expertos. Se aporta a las autoridades sanitarias en un formato estandarizado para su evaluación y dictamen preceptivo. Su autorización final permitirá comercializar ese producto manufacturado en un formato determinado, con un envase autorizado y perfectamente identificado con su número de lote de fabricación y su fecha de caducidad.

Tal como nuestra Ley 25/1990 del Medicamento establece<sup>2</sup>, se puede utilizar un medicamento del que se haya demostrado su eficacia, su seguridad y su calidad según los estándares correspondientes, y al que se le adjunta su *información correspondiente*. Cada autorización de un medicamento recoge sus características básicas, como su composi-

ción cuali y cuantitativa, o su modalidad de prescripción (con o sin receta, uso hospitalario), pero sobre todo se adjuntan dos documentos, la llamada 'ficha técnica' y el 'prospecto'. La 'ficha técnica' o 'resumen de las características del producto' (en inglés, *SPC Summary of Product Characteristics*) está dirigida a los profesionales sanitarios (ver 1.3). El 'prospecto' (en inglés, *PIL Product Insert Leaflet*) recoge la información fundamental para la adecuada utilización del medicamento por parte del paciente en un lenguaje comprensible (ver 1.3).

### **Autoridades reguladoras**

En todos los países desarrollados existen requisitos para la autorización de los medicamentos; en algunos casos, desde hace casi 80 años, como en España, cuya normativa de registro data de 1924<sup>6</sup>. En la Unión Europea (UE), desde 1965, se ha ido armonizando la reglamentación farmacéutica. Se han armonizado los requerimientos técnicos y administrativos para el registro de las especialidades farmacéuticas en la UE. Así, los Estados miembros de la UE tienen procesos equivalentes de registro de medicamentos. Cada país europeo tiene un organismo de la Administración pública responsable de estas actividades reguladoras. Suelen reunirse los equipos técni-

cos responsables de la evaluación y del control de los medicamentos en una misma institución. Un ejemplo por todos conocido es la FDA (*Food & Drug Administration*), la agencia norteamericana para el control de medicamentos y alimentos. En Francia existe una agencia para la seguridad sanitaria de los productos para la salud, independiente de la agencia de seguridad alimentaria. En otros países, como Alemania, existe un organismo responsable de los productos biológicos (sueros, vacunas), el Instituto Paul Erlich, y otro para el control del resto de los medicamentos, el Instituto Federal para los Medicamentos y Productos Sanitarios.

a) *La Agencia Europea de Medicamentos (EMA)*

La Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA, <http://www.emea.eu.int>) inició su actividad en 1995 en Londres. Tiene como objetivo realizar una evaluación eficaz y transparente de los nuevos medicamentos biotecnológicos y de aquellos de interés terapéutico. Su ámbito de actuación incluye no sólo los medicamentos de uso humano, sino también los de uso en veterinaria<sup>7</sup>. También le compete coordinar las actividades para el seguimiento de la seguridad de los medicamentos a través de los sis-

temas de farmacovigilancia y las actividades coordinadas de inspección farmacéutica en lo relativo a las buenas prácticas de laboratorio, de fabricación y de investigación clínica. Todo ello en estrecha coordinación con las agencias nacionales de cada uno de los quince Estados miembros de la UE<sup>7</sup>.

Con la entrada en funcionamiento de la EMA se consolidó un sistema de registro que se basa en una estrecha cooperación con las agencias nacionales de los Estados miembro. Éstos aportan recursos científico-técnicos designando expertos que los representen en los distintos comités y grupos de trabajo de esta Agencia. La EMA de Londres actúa de Secretaría Técnica de estos comités, que evalúan y establecen decisiones sobre nuevos medicamentos para su autorización o elaboran dictámenes oficiales sobre diferentes aspectos, como informaciones de seguridad de medicamentos<sup>7</sup>.

La EMA coordina los procedimientos y actividades de sus comités y grupos de trabajo<sup>7</sup>. Actualmente existen en la EMA tres comités. Dos de ellos evalúan y emiten dictámenes sobre nuevos medicamentos: el Comité de Especialidades Farmacéuticas de Uso Humano (*Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP*) y el de Uso Veterina-

rio (*Committee for Veterinary Medicinal Products, CVMP*). Están formados por dos representantes de cada Estado miembro, en total 30 expertos. Desde el año 2000, cuando entró en vigor el Reglamento para los Medicamentos Huérfanos, se creó un comité (*Committee for Orphan Medicinal Products, COMP*) que evalúa las solicitudes de medicamentos llamados 'huérfanos', aquéllos destinados a 'enfermedades raras' (con una prevalencia inferior a cinco casos por 10.000 habitantes). En este comité participan expertos que representan a colectivos de pacientes. Cada uno de estos comités tiene asignados grupos de trabajo monográficos sobre temas específicos: de biotecnología, de hemoderivados, de inspección, de eficacia, de seguridad, de farmacovigilancia y de plantas medicinales, entre otros. Con reuniones periódicas mensuales, estos grupos integrados, al menos, por un experto de cada Estado miembro, elaboran guías, procedimientos, evalúan problemas y preparan opiniones o dictámenes para su puesta en marcha en todos y cada uno de los países de la UE.

Con la entrada en funcionamiento de la EMEA, los Estados miembros de la UE no han perdido su soberanía en cuanto a las autorizaciones de los medicamentos que en cada uno de ellos existen. En to-

dos existe un Registro Oficial de medicamentos. Así, las especialidades farmacéuticas autorizadas en España desde mucho antes de 1995 y que se comercialicen en la actualidad siguen siendo de la competencia exclusiva del Ministerio de Sanidad y Consumo a través de su organismo regulador, la Agencia Española de Medicamentos. Esto explica que haya decisiones reguladoras particulares por parte de los países de la UE con respecto a este tipo de medicamentos de registro nacional anterior a la EMEA. Es el caso de las recientes suspensiones de comercialización de nefazodona (antidepresivo ISRS) o de nimesulida (AINE). Son decisiones reguladoras que pueden tomar los países de la UE, si bien existe un procedimiento de armonización que permite decidir de forma unánime qué medida llevar a cabo en toda la UE. Un ejemplo reciente ha sido el de la cisaprida: su reevaluación europea sobre la base de los casos notificados de prolongación del QT y de *torsade de pointes* que se comunicaron durante su período post-autorización, ha concluido con la necesidad de su uso restringido por el especialista, y de su elección en Pediatría en cuadros graves de reflujo gastroesofágico en niños y lactantes en quienes todas las medidas disponibles hayan fracasado<sup>8</sup>. En España se considera dentro

de la categoría de Diagnóstico Hospitalario: el primer diagnóstico se realiza por especialista en hospital y su posterior seguimiento desde Atención Primaria.

*b) La Agencia Española del Medicamento (AGEMED)*

En los últimos diez años se han ido reorganizando los organismos reguladores de medicamentos en Europa. Desde la entrada en funcionamiento de la EMEA en 1995, los cuerpos técnicos de evaluación y control de medicamentos en los quince países integrantes de la actual UE se han estructurado como agencias u organismos únicos.

A principios de 1999 se establecieron las bases organizativas de la **Agencia Española del Medicamento** (AGEMED, <http://www.agemed.es>), mediante un decreto<sup>9</sup>, con su Estatuto, los fundamentos administrativos, estructura general, funciones, obligaciones y objetivos. Es un organismo autónomo integrado en el Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC), con una Presidencia (Subsecretario de Sanidad), una Vicepresidencia (Subsecretario de Agricultura, Pesca y Alimentación) y una Dirección ejecutiva. Para conformar la nueva AGEMED, se reunieron los equipos técnicos que ya existían en diferentes unidades: todo el equipo del Centro Nacional de Farmaco-

biología, que pertenecía al Instituto de Salud Carlos III, y los técnicos de evaluación y de control de medicamentos de uso humano junto con los inspectores farmacéuticos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS) del MSC, así como los técnicos procedentes del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Por primera vez en la historia de España, se reunía en un único organismo la tarea de evaluar y controlar los medicamentos de uso humano y de veterinaria<sup>10</sup>.

La AGEMED está estructurada en tres subdirecciones técnicas y una secretaría general<sup>10</sup>. Les compete la evaluación y el registro de los medicamentos de uso humano y veterinario en España. A la tercera subdirección general, denominada de Seguridad de Medicamentos, le compete el control, la inspección y la farmacovigilancia. En cuanto a la inspección farmacéutica, hay que matizar que se lleva a cabo en coordinación con los cuerpos de inspección farmacéutica, de cada Departamento o Consejería de Sanidad de las 17 comunidades autónomas.

La actividad de la AGEMED se conforma con el trabajo de algo más de 100 titulados superiores, entre médicos (farmacólogos clínicos, internistas), farmacéuticos, veterinarios, biólogos, abogados, in-

formáticos, etc. En total casi 300 personas, incorporando el personal auxiliar tanto administrativo como de laboratorio, puesto que en la AGEMED se integra el Laboratorio Nacional de Control de referencia, que realiza todo tipo de análisis de medicamentos, bien recogidos en las campañas anuales de control del mercado, bien por denuncias por problemas de calidad o de reacciones adversas (RA). La AGEMED se asesora con expertos externos en cada materia, designados por el MSC durante períodos de cuatro años, que se reúnen en los cuatro comités de los que dispone<sup>10</sup>: el *Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano*, el *Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano* y otros dos homónimos pero para medicamentos de uso veterinario. También incorpora la secretaría de la *Comisión Nacional de la Real Farmacopea Española*.

Desde mayo de 2003, con la entrada en vigor de la nueva Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, la Agencia pasa a denominarse Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, ya que sus atribuciones se extienden a dichos productos.

### **Procedimientos de registro**

Existe un procedimiento de registro exclusivamente nacional por el que cada Es-

tado miembro puede autorizar medicamentos para su comercialización en su ámbito geográfico, tal como se detalló en párrafos anteriores. En el caso de España, existe un registro oficial desde 1924<sup>6</sup>.

El sistema europeo de registro de medicamentos comprende dos procedimientos diferentes: el llamado *centralizado* y el de *reconocimiento mutuo*. El primero es obligatorio para medicamentos de origen biotecnológico y opcional para los restantes, como nuevas moléculas de interés. El segundo se asemeja a un procedimiento nacional, pero ampliado posteriormente.

#### *a) El procedimiento centralizado*

El procedimiento *centralizado* se estableció en 1995 con la entrada en funcionamiento de la EMEA, si bien en los años anteriores existió una modalidad similar: el laboratorio que desarrolla el nuevo medicamento reúne toda la información de su dossier de registro con los datos de calidad, eficacia y seguridad, junto con los respectivos tres informes de experto. Se adjuntan los modelos de ficha técnica, de prospecto, y del envase exterior y etiquetado. Esta documentación se presenta en la EMEA de Londres. La evaluación se asigna a un Estado miembro, que actúa de ponente (*rapporteur*), junto con un segundo que actúa de co-ponente



(*co-rapporteur*). Sus expertos nacionales realizan la evaluación completa de los tres aspectos (calidad, eficacia y seguridad) y proponen un dictamen final al CPMP de la EMEA a través de sus dos representantes. Todo ello en un período máximo de 210 días desde que el laboratorio presentó la solicitud. En las sesiones mensuales del CPMP se discuten las conclusiones del ponente y del co-ponente. Si no son favorables, se devuelven al laboratorio solicitante para la ampliación de información. En el momento final se puede emitir una opinión favorable o desfavorable para la autorización de la comercialización, que será válida para todos los países de la UE. Si el dictamen final que propone el CPMP de la EMEA es favorable, posteriormente requiere su adopción por parte de la Comisión Europea, como máximo en 30 días, y su posterior publicación en el Diario Oficial de la UE para considerar oficialmente finalizado el proceso de autorización legal.

Además, si se solicita la inclusión del medicamento en los sistemas públicos de asistencia médica, todavía resta negociar el precio de venta al público, vinculado a su financiación por el sistema nacional de salud en cada Estado miembro. Este aspecto no está armonizado en la UE: cada Estado miembro puede decidir si su Sistema Nacional de Salud

financia su dispensación y a qué precio, ya que en España los medicamentos financiados tienen el precio controlado por la Administración General del Estado. El resto de medicamentos tiene el precio de venta liberalizado.

La especialidad farmacéutica autorizada por este procedimiento recibe en todos los países europeos la misma denominación de marca y presenta la misma información en cuanto a indicaciones terapéuticas aceptadas y a su correspondiente información técnica (posología, contraindicaciones, precauciones, interacciones, efectos adversos, sobredosificación y manejo, etc.), tanto la que figura en la ficha técnica como la del prospecto, que se elabora a partir de la ficha técnica. La misma información técnica del medicamento aparece en toda la UE.

Adicionalmente, la EMEA publica el denominado '*informe público de evaluación europeo*' (European Public Assessment Report, EPAR) que resume toda la información del expediente de registro presentado y de la evaluación realizada en lo que se refiere a su relación beneficio-riesgo. Estos EPAR están disponibles en la web de la EMEA en inglés inicialmente y después en las trece lenguas oficiales de la UE<sup>7</sup>. Los EPAR contienen los textos autorizados de la ficha técnica (SPC) y del prospecto (PIL).

*b) El procedimiento de reconocimiento mutuo*

El procedimiento descentralizado llamado de reconocimiento mutuo se basa en la emisión de una primera autorización otorgada por uno de los Estados miembros y el posterior reconocimiento de dicha evaluación y autorización por parte del resto de países europeos donde se pretende comercializar. La primera fase es similar al procedimiento nacional citado anteriormente. El Estado miembro de 'referencia' emite el informe de evaluación, que pasa a evaluación y revisión del resto de países durante un período máximo de 90 días para poder hacer objeciones. En este procedimiento no interviene el CPMP de la EMEA salvo que haya objeciones graves del resto de países, en cuyo caso actúa en el proceso de arbitraje.

Los expertos de la Agencia Española del Medicamento y los externos (especialistas elegidos puntualmente por asesoría) han intervenido en la evaluación de medicamentos como 'ponentes o co-ponentes' (medicamentos centralizados) para los medicamentos amprenavir, apomorfina sublingual, imatinib, interferón-beta-1a, irbesartan, mercaptopamina, sildenafilo, taladafilo y vardenafile, entre otros. Ha actuado como 'Estado miembro de referencia' para medi-

camentos de reconocimiento mutuo, inicialmente autorizados en España, como almotriptan, bemiparina y dexketoprofeno, entre otros.

### **Vigilancia post-autorización**

La responsabilidad de cada Estado miembro al evaluar la posible autorización de un nuevo medicamento se mantiene durante el período posterior a la autorización: la información que genera la farmacovigilancia sirve para incluir, cambiar o modificar la información de la autorización plasmada en la ficha técnica inicial. La responsabilidad de su evaluación es del país que fue ponente para su autorización. Los datos que se van reuniendo con la práctica médica habitual en relación con la seguridad de su uso sirven para incorporar nueva información en las sucesivas revisiones posteriores a la autorización. La normativa europea exige que cada laboratorio titular de la autorización de una especialidad farmacéutica, cualquiera que sea el procedimiento de registro, debe preparar informes de seguridad en los que se reúna todo lo acontecido después de la autorización: nuevos estudios analíticos (ensayos clínicos) u observacionales llevados a cabo, datos de toxicología, notificaciones espontáneas con sospechas de reacciones adversas, datos de volumen de ven-

tas para estimar las frecuencias de los nuevos efectos adversos y una evaluación beneficio-riesgo con posibles propuestas de cambios de información, en la ficha técnica y en el prospecto, sobre la base de los nuevos datos. Está establecido que se reúnan estos datos en los llamados 'informes periódicos de seguridad' (IPS) o Periodic Safety Update Report (PSUR). Tienen una periodicidad establecida: semestralmente durante los dos primeros años posteriores a la autorización, de forma anual durante los tres siguientes y de forma quinquenal a partir del quinto año posterior a la autorización o a petición de la autoridad reguladora cuando lo considere necesario<sup>11</sup>.

En la regulación europea se ha incorporado una medida administrativa denominada 'restricción urgente de seguridad' (*Urgent Safety Restriction*). Este proceso se inicia cuando los datos de farmacovigilancia de un medicamento sugieren la necesidad de incorporar cambios urgentes en su información de seguridad. Una vez decidido y consensuado el texto conveniente entre los países miembros de la UE, en unos pocos días se introduce la información en la ficha técnica actual y se difunde la información desde la EMEA y desde las agencias nacionales. Simultáneamente, el laboratorio titular distribuye las denominadas

'Dear Dr letter' con la misma redacción consensuada con la EMEA y las agencias nacionales. En España, esta información que remiten los laboratorios farmacéuticos debe incorporar en el sobre una etiqueta con fondo amarillo con la leyenda "Contiene información sobre seguridad de medicamentos", distintivo que indica la naturaleza de la información que contiene<sup>11</sup>. Un caso reciente se ha llevado a cabo con el antibiótico telitromicina: los casos de empeoramiento de síndromes de *miastenia gravis* en pacientes en tratamiento con este antibiótico han obligado a incorporar esa información en los epígrafes correspondientes de su ficha técnica (contraindicaciones, precauciones y reacciones adversas). En la difusión de esta información se utiliza siempre la estructura administrativa sanitaria: las notas informativas se remiten a las consejerías de Sanidad de las comunidades autónomas, a los Consejos Generales de Médicos y de Farmacéuticos, a los Centros del Sistema Español de Farmacovigilancia, a asociaciones o sociedades relacionadas y a otras instituciones sanitarias, para que la difundan a todos los profesionales sanitarios. Finalmente, se incluye en la página de Internet de la Agencia Española del Medicamento ([www.age-med.es](http://www.age-med.es)), así como en las de las otras instituciones citadas anteriormente.

## La ficha técnica y la información del medicamento

Tal como hemos indicado anteriormente, independientemente del tipo de procedimiento de registro utilizado, un medicamento se autoriza para unas determinadas indicaciones en las que haya demostrado eficacia en sus ensayos clínicos con unas determinadas condiciones de uso (posología, contraindicaciones, interacciones con otros fármacos, efectos adversos, etc.) dirigidas al médico y al farmacéutico, que se describen en la ficha técnica. Se acompaña del prospecto dirigido al paciente.

### a) La ficha técnica

La ficha técnica o 'resumen de las características del producto' (en inglés, *SPC Summary of Product Characteristics*) contiene la información farmacoterapéutica necesaria para los profesionales sanitarios. Reúne lo esencial e imprescindible para una buena prescripción y una buena dispensación, tal como se indica en el artículo 19.5 de nuestra Ley del Medicamento<sup>2</sup>. La estructura de la información se adapta a un modelo definido en el ámbito europeo, donde se compila toda esta información: la posología con indicación de la posible necesidad de ajuste en pacientes con insuficiencia renal o hepática, o de reducción de dosis en ancia-

nos; las contraindicaciones en las que no se debe usar el medicamento; las precauciones que deben tenerse en cuenta en situaciones en las que se requiera una modulación del tratamiento; las posibles interacciones farmacológicas entre diferentes fármacos u otras sustancias a veces aparentemente inofensivas, como el zumo de pomelo (inhibe el citocromo 3A4 y, como resultado, eleva los niveles plasmáticos y la toxicidad de fármacos que se metabolizan por este isoenzima, como terfenadina y cisaprida); información específica relativa a su uso en embarazadas o en período de lactancia; los efectos adversos conocidos para ese medicamento o de los similares del mismo tipo farmacológico, agrupados por órganos o sistemas fisiológicos, con expresión de su frecuencia obtenida durante los ensayos clínicos previos y en el período post-autorización; en caso de sobredosificación, se incorporan datos sobre qué síntomas pueden suceder y cómo tratarlos; y para terminar con información farmacológica como las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, datos preclínicos de seguridad (genotoxicidad, carcinogenicidad), así como todos los excipientes que se incluyen en la especialidad farmacéutica. En algunos casos, los excipientes de riesgo deben figurar también en el envase y el prospecto para co-

nocimiento del paciente por ser alergénicos, como colorantes (tartrazina, eritrosina) o conservantes (sulfitos). En el último epígrafe se indica la fecha de la revisión del texto, algo importante para conocer la 'edad' de esa información.

La ficha técnica no es un documento permanente o estático. Con el uso del medicamento se va obteniendo más información, no sólo relativa a nuevos ensayos clínicos que avalan su posible uso en nuevas indicaciones terapéuticas, sino que también se reúne información de su seguridad, que debe actualizarse en los Informes Periódicos de Seguridad (IPS). La evaluación permanente de la relación beneficio-riesgo se puede reflejar en cambios del texto de su ficha técnica incorporando nuevas reacciones adversas o estableciendo limitaciones a su uso, como la reciente contraindicación de uso concomitante entre repaglinida (antidiabético oral para diabetes mellitus tipo2) y gemfibrozilo (hipolipemiante)<sup>12</sup>. Si la evaluación de la relación beneficio-riesgo resulta desfavorable, puede llegar a retirarse el medicamento por decisión de la AGEMED, como ha sucedido recientemente con el antidepresivo nefazodona<sup>13</sup>.

La Agencia Española del Medicamento, consciente de la importancia de difundir el uso de estos textos imprescindibles para la prescripción de los medica-

mentos, ofrece desde el pasado mes de abril de 2003 su acceso electrónico a través de su página web (en <http://sina-em.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>). Se mantiene una actualización de las fichas técnicas con sus posteriores revisiones, con un total de más de 4.000 textos. Se debe recordar que entre las obligaciones de los profesionales sanitarios que se citan en el decreto de farmacovigilancia<sup>11</sup> se cita la de "mantenerse informados sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren".

#### *b) El prospecto*

Junto con la ficha técnica, se autoriza el prospecto, que es un elemento informativo complementario a la ficha técnica, dirigido al paciente, que se incluye en el envase que recibe el paciente<sup>2</sup>. Contiene la información necesaria para una adecuada utilización del medicamento. Debe estar redactado en lenguaje sencillo, con terminología comprensible para los pacientes o los familiares. Su estructura conocida hasta ahora con epígrafes como Posología, Contraindicaciones, Precauciones, etc., se ha modificado de acuerdo con la armonización europea desde el año 2000. En perfecta concordancia con la ficha

técnica, de la cual se genera, contiene información de sus indicaciones y las normas para su correcta administración, las interacciones con otros medicamentos que pueda estar tomando o con alimentos que puedan alterar su efecto, como sucede si se ingieren las tetraciclinas o las fluoroquinolonas con leche. También se describen las posibles reacciones adversas y qué hacer en su caso, cómo comunicarlas al médico o al farmacéutico o qué hacer cuando se haya olvidado una toma o se haya ingerido más cantidad de la dosis prescrita.

Es la Agencia Española del Medicamento el organismo regulador que revisa y autoriza los prospectos de manera similar a las fichas técnicas. Los nuevos medicamentos, desde 1992, con la entrada en vigor de nuestra Ley del Medicamento<sup>2</sup>, se autorizan con ambos documentos. Poco a poco se van revisando los medicamentos existentes en el arsenal terapéutico con fechas anteriores de autorización y que sólo tienen prospectos autorizados para conseguir elaborar sus fichas técnicas acordes con los conocimientos científicos. Animamos a los lectores a comunicarnos los casos en los que la redacción del prospecto haya motivado confusiones o errores.

Con frecuencia se confunden ambos documentos, la ficha técnica y el pros-

pecto. Los profesionales sanitarios no deben emplear los prospectos como fuente de información. La ficha técnica es el documento al que deben ajustar su práctica médica. El prospecto no ayuda a efectuar una prescripción adecuada y actualizada de los medicamentos. Se debe revisar la ficha técnica y exigirla tanto a las administraciones sanitarias, como a sus laboratorios titulares, los cuales están obligados a proporcionarlas<sup>2</sup> e incluirlas en todos los materiales de difusión y promoción que los laboratorios titulares utilizan para sus medicamentos.

### **Utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas**

En la ficha técnica se establecen las condiciones de uso del medicamento. Una práctica relativamente habitual en nuestro medio es la prescripción del medicamento en distintas condiciones de uso a las autorizadas, como sucede cuando se utiliza en otras indicaciones no autorizadas o en grupos de pacientes en los que el medicamento no ha sido estudiado<sup>14</sup>. En la tabla I se reúnen algunos ejemplos de utilización de medicamentos en indicaciones no autorizadas por la Agencia Española del Medicamento<sup>15</sup>.

En estas situaciones la prescripción de medicamentos fuera de las condiciones de uso autorizadas por la administración sanitaria comporta riesgos para el paciente y puede ocasionar litigios para el médico. En las ocasiones en las que se ha llegado a juzgar la posible mala praxis en la actuación médica, ha sido la ficha técnica, en cuanto documento oficial, la referencia para valorar la actuación médica ante los tribunales<sup>14,15</sup>.

Como hemos indicado, una especialidad farmacéutica sólo puede utilizarse en indicaciones terapéuticas incluidas en la ficha técnica correspondiente. Si es necesario utilizarla en otras indicaciones o incluso en condiciones de uso distintas como posología diferente, sólo puede hacerse en el contexto de un ensayo clínico o como uso compasivo<sup>16</sup>. Según el artículo 22 del citado decreto de 1993 sobre ensayos clínicos<sup>16</sup> en España, "se entiende como uso compasivo la utilización, en pacientes aislados y al margen de un en-

sayo clínico, de productos en fase de investigación clínica o, también, la utilización de especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad, considera indispensable su utilización".

La utilización de un medicamento bajo las condiciones de uso compasivo requiere la autorización previa de la DGFP del MSC. Se otorgará una vez revisado el informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento y la conformidad del director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento. La autorización será individualizada para cada caso, requiriéndose el consentimiento informado por escrito del paciente o de su representante legal. El médico responsable comunicará a la DGFP los resultados del tratamiento, así como los acontecimientos adversos que puedan ser debidos al mismo, sin perjuicio de la comunicación de reaccio-

**Tabla I.** Utilización de medicamentos en condiciones no autorizadas en España (mayo 2003) (tomada de la referencia n.º 15)

Medicamento	Situación clínica no autorizada
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxina botulínica</li> <li>- Celecoxib y rofecoxib</li> <li>- Omeprazol</li> <li>- Ranitidina</li> <li>- Ácido levofolínico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilización con fines cosméticos</li> <li>- Migraña, dolor de espalda, esguinces, dismenorrea</li> <li>- Dispepsia</li> <li>- Profilaxis de lesiones gastrointestinales por AINE</li> <li>- Prevención de los defectos del tubo neural</li> </ul>
<p>AINE: antiinflamatorio no esteroideo</p>	

nes adversas a las comunidades autónomas.

Existen diferentes ejemplos en este tipo de utilización denominado uso pasivo. Uno de los más frecuentes ha sido el empleo del antipsicótico clozapina en pacientes de parkinsonismo, indicación diferente de la autorizada: cuadros de esquizofrenia resistentes a otros fármacos antipsicóticos.

### **El uso de los medicamentos**

Frecuentemente, se utilizan los medicamentos en los niños fuera de las condiciones de uso autorizadas. Es un hecho que ha ido creciendo en los últimos años. En EE.UU. el 50 % o más del uso de los medicamentos en niños no ha sido nunca estudiado realmente en esta población<sup>17,18</sup>, sino sólo en adultos, incluso no necesariamente en la misma indicación terapéutica.

La inexistencia generalizada de información farmacoterapéutica y de presentaciones apropiadas de muchas especialidades farmacéuticas para permitir la administración adecuada a los niños los expone a efectos adversos inesperados o a infradosificaciones sin obtener la eficacia esperada. Actualmente existe un amplio consenso sobre la necesidad de realizar más estudios con medicamentos en indicaciones pediátricas. Una prueba de ello

ha sido la ley norteamericana aprobada por el Congreso en 1997 y posteriormente modificada en enero de 2002, para favorecer la existencia de medicamentos para niños. Se puede consultar en la web de la FDA ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).

### **Acciones en la Unión Europea**

En 1997 en la UE se establecieron las primeras bases metodológicas en Pediatría. El Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP, adoptó unas directrices para llevar a cabo los ensayos clínicos en niños. Se dirigían a los promotores y a los investigadores<sup>19</sup> para dar orientaciones en la realización de los ensayos clínicos. Se hacía una clara distinción de cuatro situaciones<sup>5</sup>:

1. Investigación de medicamentos para enfermedades exclusivamente infantiles: se recomienda un desarrollo completo de las fases I, II y III. No sería necesaria una exposición previa en pacientes adultos.

2. Investigación de medicamentos para enfermedades que afectan principalmente a los niños, que son particularmente graves o que tienen diferente historia natural en los niños: es necesario iniciar los ensayos en niños en las etapas precoces del desarrollo clínico para confirmar la eficacia del medicamento y para determinar las condiciones apropiadas de uso, después de obtener los primeros datos cinéti-



cos en adultos (fases I y II) y de demostrar seguridad y una eficacia razonable en adultos.

3. Investigación de medicamentos para enfermedades que ocurren tanto en niños como en adultos y que en la actualidad carecen de tratamiento: es necesario iniciar los ensayos en niños en las etapas precoces del desarrollo clínico, normalmente tan pronto, en cuanto haya evidencia de eficacia en adultos. El objetivo es determinar una pauta posológica efectiva y segura en los diferentes grupos de edad y poder detectar efectos únicos en niños después de obtener los primeros datos cinéticos en adultos (fases I y II) y de demostrar seguridad y una eficacia razonable en adultos.

4. Investigación de medicamentos para enfermedades que ocurren tanto en niños como en adultos para las que existe tratamiento: estos medicamentos ya tienen una experiencia de exposición en adultos. El propósito de los ensayos clínicos pediátricos es demostrar la eficacia, seguridad o conveniencia comparables en niños, comparado con el tratamiento existente, y para determinar la posología segura y efectiva en los diferentes grupos de niños.

En 1998 la Comisión Europea defendió la necesidad de un debate internacional sobre la realización de ensayos clínicos

en niños y se consiguió alcanzar el acuerdo de elaborar una directriz en ICH (ICH significa Conferencias Internacionales de Armonización, una organización de trabajo para armonizar los requerimientos reguladores para medicamentos en las áreas de la UE, EE.UU. y Japón, [www.ich.org](http://www.ich.org)). La norma se elaboró y está en vigor desde julio de 2002 como una guía<sup>20</sup> de la UE que sustituye a la citada anteriormente<sup>19</sup> de 1997. Con una estructura similar a la previa, esta guía marca las bases para llevar a cabo los estudios con medicamentos en la población pediátrica con un resultado ético, eficiente y seguro. Reúne los conceptos específicos en este grupo de pacientes en las distintas fases. Distingue tres situaciones de estudios según la prevalencia de las enfermedades: a) medicamentos para enfermedades que afectan a los niños predominantemente o exclusivamente; b) medicamentos para enfermedades graves o que amenacen la vida, tanto en adultos como en pacientes pediátricos, para los que no existan actualmente alternativas terapéuticas o sean muy limitadas; c) medicamentos para tratar otras enfermedades.

Esta guía europea<sup>20</sup> describe las características de los distintos tipos de estudios, según sean de farmacocinética, de eficacia o de seguridad. También resalta

la importancia de la vigilancia post-comercialización o farmacovigilancia, ya que en pediatría está muy limitada la información sobre la utilización de medicamentos en este grupo de población. Se resalta el interés de llevar a cabo estudios de seguridad post-autorización por la información potencial que pueden proporcionar en determinados subgrupos de población.

Por otra parte, la reciente Directiva 2001/20/CE de Buena Práctica Clínica<sup>21</sup>, aprobada en la UE en abril de 2001, también reúne aspectos específicos para la realización de ensayos clínicos en niños y, en particular, establece criterios para la protección de los niños durante los ensayos clínicos. Su incorporación a la legislación española, modificando el decreto actual<sup>16</sup>, permitirá la realización de ensayos clínicos con una armonización europea.

La propia Comisión Europea elaboró una iniciativa denominada "*Better Medicines for Children*" por la que se pretende actuar en diferentes frentes que permitan alcanzar un mejor uso de medicamentos en pediatría<sup>22</sup>. La Comisión Europea, en febrero de 2002, teniendo en cuenta la experiencia europea de la normativa sobre medicamentos huérfanos de 1999 y la de EE.UU. sobre el uso pediátrico de medicamentos de 1997,

decidió establecer estas acciones conjuntas<sup>22</sup>:

1. Incrementar la disponibilidad de medicamentos autorizados para su uso en niños favoreciendo los ensayos clínicos y la existencia de formulaciones, facilitando la colaboración internacional, etc.

2. Asegurar que se adopten mecanismos de farmacovigilancia que identifiquen riesgos de efectos a largo plazo en casos específicos. En algunos casos se deberán realizar estudios observacionales post-autorización (post-comercialización) como condición a la autorización en pediatría.

3. Evitar los estudios innecesarios con un mejor intercambio de información.

4. Establecer una lista de prioridades para la investigación.

5. Desarrollar excelencia europea en el campo de la investigación, desarrollo y evaluación de los ensayos clínicos con medicamentos para Pediatría mediante la creación de grupos de asesores o de expertos en el seno de la EMEA.

6. Asegurar que se consigan los criterios éticos más altos en lo relativo a la protección de los niños, como establece la Directiva de Buena Práctica Clínica<sup>21</sup>.

En esta línea de actuación europea, el *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) de la EMEA creó un

grupo de expertos en Pediatría. En junio de 2001<sup>23</sup> se constituyó el Paediatric Expert Group (PEG) como grupo de expertos en temas pediátricos. Deberá coordinarse con el resto de comités científicos de la EMEA, como el CPMP y el COMP, así como con el resto de grupos de trabajo y con las autoridades nacionales competentes. En estos dos últimos años se ha reunido un panel de diez a doce expertos: dos farmacólogos pediatras (un experto en farmacocinética), un toxicólogo, cuatro pediatras clínicos (neonatólogo, enfermedades infecciosas, SNC, etc.), uno o dos expertos en ensayos clínicos en pediatría, uno o dos expertos en metodología, un farmacéutico (experto en desarrollo farmacéutico), un experto en farmacovigilancia pediátrica, junto con un representante de la EMEA. En algunas ocasiones este grupo ha considerado oportuno invitar a las discusiones a expertos en temas concretos, a representantes de pacientes o de la industria.

En estos casi dos años, desde septiembre de 2001, el PEG se ha reunido cuatro veces al año y ha generado, entre otros, documentos o guías como los siguientes, que tratan sobre:

1. Formulaciones farmacéuticas de elección para su uso en niños<sup>24</sup>, destacando los problemas de elaborar formulacio-

nes extemporáneas para niños cuando no existen autorizadas en el mercado y hay que prepararlas a partir de las formulaciones de adultos.

2. Evaluación de la farmacocinética en niños<sup>25</sup>, dado que existen peculiaridades específicas en la cinética de los fármacos en los niños, incluso a diferentes edades.

3. Farmacovigilancia de medicamentos usados en niños<sup>26</sup>, ya que las enfermedades en éstos pueden ser diferentes y diferente el comportamiento de los fármacos en ellos, tanto en cuanto a su eficacia como a su seguridad. Pueden manifestarse en los niños reacciones adversas desconocidas en la utilización del mismo fármaco en adultos. También la diferente farmacocinética en niños puede hacerles particularmente vulnerables a determinadas reacciones adversas.

Para finalizar, constatar que el PEG, grupo de expertos en Pediatría de la UE, trabaja en diferentes líneas de actuación, la más importante de ellas es la de elaborar guías que permitan avanzar en distintos frentes en los que se carece de especificidad en Pediatría, tal como se recoge en el plan de actuación para 2003<sup>27</sup>, todo ello complementado con la participación en los procesos legislativos en marcha. Si bien el PEG es un grupo de expertos científicos y no legislativos,

recientemente ha sido invitado a colaborar en los trabajos legislativos que concluyan con una Reglamento Europeo

para Medicamentos en Pediatría, cuyo primer borrador se distribuyó el pasado mes de mayo de 2003.

---

## Bibliografía

1. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento, 2.<sup>a</sup> edición. Barcelona: Masson-SALVAT, 1993.
2. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del medicamento. BOE, 20 diciembre 1990.
3. Carvajal A. Farmacoepidemiología. Valladolid: Universidad de Valladolid, 1993.
4. Madurga M. Farmacoepidemiología y farmacovigilancia. El Farmacéutico 1999; (233): 52-57.
5. De Abajo FJ. Ensayos clínicos en niños: aspectos éticos. Rev Esp Pediatr 2000; 56 (1): 27-38.
6. Real Decreto de 9 de febrero de 1924, con el reglamento para la elaboración y venta de especialidades farmacéuticas, Gaceta del 13 de febrero.
7. European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMA). Disponible en: <http://www.emea.eu.int>.
8. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa sobre cisaprida (21/07/2000). Disponible en: <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/cisaprida.asp>
9. Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento. BOE, 31 marzo 1999.
10. Álvarez Fraile C, Torrent J. La Agencia Española del Medicamento. El Farmacéutico 1999; (232): 127.
11. Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE, 20 julio 2002.
12. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa 2003/07, contraindicación del uso concomitante de repaglinida y gemfibrozilo, 21 de mayo de 2003. Disponible en: <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/repaglinida.asp>.
13. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa 2003/01, suspensión de comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen nefazodona, efectiva el 1 de marzo de 2003, 7 de enero de 2003. Disponible: <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/nefazodona.asp>.
14. Morros R et al. La autorización de medicamentos: su investigación y desarrollo y la evaluación del registro. En: Nin E (editor). Manual de gestión de la prescripción farmacéutica en atención farmacéutica. Madrid: Sociedad Española de Directivos de Atención Primaria (SEDAP), 2001: 3-22.
15. Ficha Técnica: ¿qué es y qué implicaciones tiene? INFAC 2002; 10 (4).
16. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE, 13 mayo 1993.
17. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. BMJ 2000; 320 (7227): 79-82.
18. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, et al. Off label and unlicensed drug use among

French office based paediatricians. Arch Dis Child 2000; 83 (6): 502-505.

19. CPMP. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children, (CPMP/ EWP/462/959). Disponible en: <http://www.emea.eu.int>

20. CPMP. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (CPMP/ICH/2711/99). Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/271199EN.pdf>

21. Directiva 2001/20/CE sobre Buena Práctica Clínica. DOCE, abril 2001.

22. European Commission. Better Medicines for Children. Proposed regulatory actions on Paediatric medicinal products. Disponible en: [http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd\\_pediatrics\\_en.pdf](http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf)

23. CPMP Paediatric Expert Group (PEG). Concept Paper on the Mandate, Composition, and Functioning of the Group (CPMP/14691/01 rev. 1). Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/1469101en.pdf>

24. CPMP Paediatric Expert Group (PEG). Concept Paper on Good Pharmaceutical Practices for Extemporaneous dispensing (EMEA/H/8227/02). Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/822702en.pdf>

25. CPMP Paediatric Expert Group (PEG). Concept Paper on the Development of a Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) points for consider document on the Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal products in the Paediatric Population (EMEA/18939/03). Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/1893903en.pdf>

26. CPMP Paediatric Expert Group (PEG). Concept Paper: Conduct of Pharmacovigilance for Medicines used by Children (EMEA/19253/03). Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/1925303en.pdf>

27. EMEA. Work Programme for the Paediatric Expert Group (PEG) 2003 (CPMP/PEG/5711/ 02). Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/571102en.pdf>



