II

(Actos cuya publicación no es una condición para su aplicabilidad)

CONSEJO

RECOMENDACIÓN DEL CONSEJO

de 9 de febrero de 1987

relativa a las pruebas para la comercialización de las especialidades farmacéuticas

(87/176/CEE)

EL CONSEJO DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Económica Europea,

Vista la propuesta de la Comisión (1),

Visto el dictamen del Parlamento Europeo (2),

Visto el dictamen del Comité Económico y Social (3),

Considerando que el Consejo, en su Recomendación 83/571/CEE (4), relativa a las pruebas para la comercialización de las especialidades farmacéuticas, ha adoptado una primera serie de notas explicativas destinadas a evitar divergencias de apreciación en la realización y evaluación de las pruebas de especialidades farmacéuticas contempladas en la Directiva 75/318/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre las normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de especialidades farmacéuticas (5), modificada por la Directiva 83/570/CEE (6);

Considerando que la adopción de nuevas notas explicativas, que completen a las que figuran anejas a la Recomendación 83/571/CEE, contribuirá a favorecer la libre circulación de las especialidades farmacéuticas al facilitar la consideración por los Estados miembros de las autorizaciones de comercialización ya expedidas por otros Estados miembros;

Considerando que el Comité farmacéutico y el Comité de especialidades farmacéuticas han sido consultados sobre las medidas que figuran en la presente Recomendación,

RECOMIENDA A LOS ESTADOS MIEMBROS:

1. Velar por que los solicitantes de autorización de comercialización de especialidades farmacéuticas respeten, durante las pruebas y en la presentación de los resultados, los principios y la metodología de las notas explicativas que figuran en los Anexos.
2. Instruir y evaluar, con arreglo a dichas notas explicativas, las solicitudes de autorización de comercialización.

Hecho en Bruselas, el 9 de febrero de 1987.

Por el Consejo

El Presidente

P. DE KEERSMAEKER

(1) DO n° C 293 de 5. 11. 1984, p. 8.
(2) DO n° C 36 de 17. 2. 1986, p. 152.
(3) DO n° C 160 de 1. 7. 1985, p. 18.
(4) DO n° L 332 de 28. 11. 1983, p. 11.
(5) DO n° L 147 de 9. 6. 1975, p. 1.
(6) DO n° L 332 de 28. 11. 1983, p. 1.

ANEXO I

TOXICIDAD POR ADMINISTRACIÓN ÚNICA

Nota explicativa relativa a la aplicación del punto 1 del apartado B del Capítulo primero de la segunda parte del Anexo de la Directiva 75/318/CEE, referente a la autorización de comercialización de un nuevo medicamento.

1. INTRODUCCIÓN

La presente nota se refiere al estudio cualitativo y cuantitativo de los fenómenos tóxicos y de su aparición en función del tiempo tras la administración única de la sustancia o de un conjunto de sustancias.

Estos estudios pueden proporcionar indicaciones sobre los efectos probables de una sobredosis aguda en el hombre y pueden ser útiles para el diseño de estudios de toxicidad por administración repetida en las especies animales adecuadas.

Los ensayos de toxicidad por administración única deben realizarse de manera que permitan detectar los síntomas de toxicidad aguda y determinar las condiciones de la muerte. Debe realizarse en especies adecuadas la evaluación cuantitativa de la dosis letal aproximada y deben recogerse datos sobre la relación dosis-efecto; sin embargo, no se exige un grado elevado de precisión.

Los toxicólogos deben ser cuidadosos en el diseño de los estudios, de forma que se obtenga la cantidad máxima de datos pertinentes a partir de un mínimo de animales.

2. ESPECIFICACIÓN DE LOS PRODUCTOS

a) **Sustancia medicamentosa**

A ser posible, la sustancia activa debe tener el mismo espectro de impurezas que el producto que se vaya a comercializar. Si se demuestra que la forma de administración definitiva presenta impurezas sensiblemente diferentes bien en cantidad, bien en calidad, de las del lote experimental, deberán tomarse otras medidas para determinar su eventual toxicidad. Será necesario tener en cuenta las características físicas de las sustancias medicamentosas respecto al modo de administración; por ejemplo, la dimensión de las partículas de un compuesto destinado a administrarse por vía oral.

b) **Producto terminado**

Cuando se utilizan animales grandes para el estudio de toxicidad aguda, puede que sea posible realizar un estudio con la presentación farmacéutica destinada a comercializarse. Es especialmente recomendable hacerlo así cuando la presentación farmacéutica es capaz de provocar variaciones importantes de la biodisponibilidad del o de los principios activos.

c) **Excipientes**

Todo excipiente nuevo utilizado por primera vez deberá evaluarse como una nueva sustancia activa.

d) **Productos con una asociación de sustancias activas**

En el caso de una asociación de sustancias activas, es necesario estudiar cada sustancia activa por separado y la asociación de sustancias activas en las proporciones en que se encuentren en el producto terminado previsto, con el fin de comprobar si se da o no aumento de la toxicidad o aparición de nuevos efectos tóxicos. Las desviaciones respecto a esta norma dependerán de las diferencias farmacocinéticas o farmacodinámicas documentadas entre las especies animales estudiadas y el hombre.

e) **Productos de degradación**

Cuando se formen productos de degradación en las condiciones de almacenamiento, será conveniente comprobar su toxicidad eventual y la mejor forma de hacerlo es efectuar en primer lugar un estudio de toxicidad aguda.

3. ANIMALES

a) Las pruebas de toxicidad por administración única deberán realizarse con dos especies al menos de mamíferos de cepa conocida y utilizar un número igual de animales de los dos sexos. Los roedores como el ratón, la rata y el hámster son adecuados para el estudio cualitativo de las manifestaciones tóxicas y la determinación cuantitativa de la dosis letal aproximada. Si no

se observa diferencia en la reacción entre los animales de los dos sexos de la primera especie de roedor, será suficiente utilizar animales del mismo sexo en los demás estudios de toxicidad aguda. En el caso de los otros mamíferos, deberán observarse y anotarse en detalle las manifestaciones tóxicas para cada animal utilizado.

b) Independientemente de la especie o de la cepa de animal que se haya elegido, es fundamental presentar los siguientes datos: edad, sexo, peso, origen, tiempo de presencia en el laboratorio antes de la prueba, animales clasificados o no como exentos de microorganismos patógenos específicos, animales vacunados o no, otros tratamientos eventuales. Deben darse precisiones sobre las condiciones de estabulación y sobre el ambiente, deben indicarse el acceso a la comida y la naturaleza de ésta, así como el aporte de agua a los animales. Se sabe que todos los factores anteriormente citados influyen sobre la toxicidad aguda de las sustancias.

4. ADMINISTRACIÓN

a) **Vía de administración**

En el caso de los roedores en general, deben utilizarse dos vías de administración, que comprenderán a ser posible las vías previstas en el hombre, y una de ellas al menos debe garantizar el paso íntegro del medicamento sin transformar al sistema circulatorio. Si la vía de administración prevista en el hombre es la administración intravenosa, sólo será aceptable la utilización de esta vía de administración para las pruebas realizadas con animales.

b) **Condiciones de administración**

Se proporcionarán precisiones sobre la administración del producto y, en especial, las características del vehículo o de los coadyuvantes utilizados, el método de preparación de la suspensión en caso de productos insolubles, la concentración de la solución utilizada y el volumen administrado. Deberán indicarse claramente la vía y el método de administración. La presentación para administrar deberá ser lo más neutra posible y también aproximarse al pH fisiológico y a la presión osmótica de la solución.

Es necesario tener en cuenta especialmente el hecho de que la presentación sea alcalina, ácida o eventualmente corrosiva. Debe evitarse sobrepasar el volumen tolerable. En caso de administración intravenosa, deberán indicarse la velocidad de inyección (ml por minuto) así como el pH y la temperatura de la solución administrada.

Deberá señalarse si es necesario utilizar diversos lugares de inyección para la administración por vía parenteral.

c) **Dosis**

En todas las especies utilizadas, el número de niveles de dosis debe permitir la determinación del espectro de toxicidad. En los roedores, debe obtenerse una estimación cuantitativa de la letalidad aproximada de la relación dosis/efecto.

5. OBSERVACIONES

Los animales deben observarse a intervalos regulares y deben anotarse todos los síntomas de toxicidad, así como el momento de su primera aparición, su gravedad, su duración y su progresión. Deben anotarse el momento y las características de todas las muertes y deben describirse todos los síntomas de toxicidad por separado para cada animal.

La duración de la observación es normalmente de 14 días, pero debe prolongarse durante todo el tiempo en que se observen síntomas de toxicidad, por ejemplo, pérdida progresiva de peso o inhibición del crecimiento.

6. AUTOPSIA

Todos los animales aún en vida al fin del estudio y todos los animales que hayan muerto durante el período de observación deben someterse a autopsia. Cualquier órgano que presente modificaciones macroscópicas (distintas de las agónicas) debe someterse a un examen histopatológico, a menos que estas modificaciones sean bien conocidas y que pueda darse una explicación satisfactoria basándose en la experiencia ya adquirida sobre la cepa animal utilizada.

7. PRESENTACIÓN DE LOS DATOS

Deben indicarse en detalle los resultados a partir de los que sean realizados todos los cálculos, así como los métodos de cálculo utilizados.

Los efectos tóxicos y, especialmente, la evaluación de la morbilidad deben describirse para cada especie y cada vía de administración para todos los niveles de dosis.

El experto debe extraer todas las conclusiones pertinentes de los datos obtenidos durante estos estudios.

Deberán justificarse todas las desviaciones significativas respecto a la presente nota.

ANEXO II

PRUEBA DEL PODER MUTAGÉNICO DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

1. INTRODUCCIÓN

La mutagénesis se refiere a las modificaciones del material genético, espontáneas, inducidas química o físicamente, que afectan al individuo o a la célula y que provocan una variación permanente y hereditaria de las generaciones siguientes de individuos o de células respecto a los precedentes. El estado actual de los conocimientos científicos indica de forma convincente que numerosos productos químicos poseen propiedades mutagénicas, que implican un riesgo genético potencial para las generaciones futuras y un riesgo potencial de cáncer para la generación actual. En consecuencia, es importante identificar los productos químicos que presentan tales propiedades y restringir la exposición del hombre a tales productos. Cuando se evalúa el riesgo de carcinogenicidad (Directiva 75/318/CEE) se deben tener en cuenta los índices positivos de mutagenicidad. Las presentes notas explicativas se dirigen, en primer lugar, a determinar la existencia eventual de riesgos mutagénicos.

Las lesiones causadas al patrimonio genético pueden situarse a nivel de los genes (mutaciones puntuales) o, de manera más perceptible, a nivel de los cromosomas cuya estructura se altera (mutaciones cromosómicas) o del genoma (variación del número de cromosomas). Si se trata de una ligera modificación de estructura resultante de la deleción de uno o varios genes, puede ser difícil distinguir el efecto global del derivado de una mutación puntual. Se ha puesto a punto un amplio abanico de métodos experimentales para determinar si un producto químico dado puede inducir estos diferentes tipos de mutaciones cuando la disposición de la molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) es la más simple (bacterias procariotas) a los tipos de mutaciones cuando el ADN forma con proteínas o sistemas enzimáticos una asociación muy compleja (cromatina), constituyendo el sistema cromosómico presente en todos los eucariotas, desde los organismos simples como los hongos, hasta las diversas especies de mamíferos, pasando por los insectos.

2. FINALIDAD DE UN PROCEDIMIENTO DE PRUEBAS DE MUTAGENICIDAD

Con arreglo a la Directiva 75/318/CEE, es importante garantizar, previamente a la comercialización de las especialidades farmacéuticas, que ninguna nueva sustancia destinada a utilizarse en dichas especialidades presente propiedades mutagénicas. La presente nota explicativa tiene como objeto proporcionar algunas indicaciones respecto a la manera de realizar dichas investigaciones. Los aspectos siguientes son de importancia fundamental cuando se elabora un procedimiento de pruebas de mutagenicidad:

a) El procedimiento previsto debe ser capaz de identificar, con la máxima precisión y sin costes excesivos, los productos químicos que posean propiedades mutagénicas. En consecuencia, es importante realizar una selección deliberada en el amplio abanico de pruebas disponibles.

b) El procedimiento debe ser capaz de detectar las categorías esenciales de daños genéticos correspondientes, en particular las mutaciones génicas, las mutaciones cromosómicas y, cuando sea posible, las mutaciones del genoma.

c) Aunque el ADN esté presente tanto en los procariotas como en los eucariotas, la organización del material genético de estos dos tipos de organismos es muy diferente. El procedimiento debe tener esto en cuenta.

d) Las capacidades de metabolizar los compuestos xenobióticos difieren ampliamente en función de los organismos y de los tipos de pruebas considerados. En el caso de procedimientos *in vitro*, se simula el metabolismo de los mamíferos añadiendo uno o varios sistemas extrínsecos de activación del metabolismo. Sin embargo, estos sistemas pueden no ser capaces de simular la situación *in vivo* en puntos críticos. En consecuencia, es importante incluir un ensayo *in vivo*. En todos los ensayos deben tomarse en consideración las características del metabolismo de la sustancia ensayada.

3. ENSAYOS DE MUTAGENICIDAD PROPUESTOS PARA LA EXPERIMENTACIÓN DE MEDICAMENTOS

Se admite generalmente que no es posible cumplir los criterios y consideraciones anteriores con una sola prueba, sino que es necesario recurrir a una asociación de procedimientos, seleccionada juiciosamente. Sin embargo, la combinación de los ensayos debería estar condicionada en cada caso por las características específicas de la sustancia que se estudia.

En el estado actual de los conocimientos, se propone, a modo de aproximación capaz de cumplir los criterios adoptados en el apartado 2 de a) a d), utilizar un sistema que cuente con cuatro categorías de ensayos. Sin embargo, no habría que deducir que son inadecuados otros ensayos o que los elementos de prueba obtenidos de otros ensayos no pueden constituir una alternativa aceptable a una parte de la batería de ensayos. Se pueden cambiar oportunamente estos procedimientos, por ejemplo si el compuesto estudiado o su metabolismo presentan características particulares. Así, se

puede estimar inoportuno evaluar a un agente antibacteriano potente en el marco de un ensayo bacteriano. A la inversa, cuando los estudios de toxicidad han revelado determinados efectos sobre el sistema de la reproducción, puede estar indicada la utilización de células sexuales contempladas en el punto d). De todas formas, corresponderá al solicitante explicar las razones que lo han incitado a seleccionar los ensayos individuales elegidos y explicar la estrategia global que ha inspirado la selección del sistema de ensayos. Como norma general, convendría elegir un ensayo de cada una de las cuatro categorías siguientes:

a) **Ensayo de mutaciones génicas en las bacterias**

Se trata de los ensayos utilizados más frecuentemente para la evaluación de las propiedades mutagénicas de los productos químicos. Para estos ensayos, se utilizan diversas cepas bacterianas bien caracterizadas para la detección de diversos tipos de mutaciones genéticas, incluyendo las mutaciones por desplazamiento del marco de lectura *(frame shift)* y las mutaciones por cambios de bases. Estos ensayos se efectúan con y sin activación metabólica extrínseca.

b) **Ensayos *in vitro* de aberraciones cromosómicas en las células de los mamíferos**

Dentro de este procedimiento, se pueden utilizar linfocitos humanos, así como diversas líneas de células de mamíferos. Los daños se aprecian mediante examen microscópico de los cromosomas durante la metafase mitótica. Los ensayos se realizan con y sin activación metabólica extrínseca.

c) **Ensayo de las mutaciones génicas en el sistema eucariota**

El interés de este ensayo reside en el hecho de que un resultado bacteriano positivo puede incluir un estudio complementario sobre un sistema que implique la estructura compleja de los cromosomas eucariotas. Dicha complejidad estructural permite asimismo detectar mutaciones que se producen bajo el efecto de mecanismos que no pueden intervenir en el genoma bacteriano simple. Los ensayos más adecuados incluyen aquellos que utilizan células de mamíferos, diseñados para detectar la inducción de mutaciones en *loci* específicos, como los que codifican para las enzimas hypoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa, o tymidina-kinasa. También pueden considerarse otros eucariotas, como los hongos o los insectos. Cuando sea oportuno, puede incluirse una activación metabólica extrínseca en el ensayo.

d) **Ensayo *in vivo* de lesiones genéticas**

El papel principal del ensayo *in vivo* en las cuatro categorías de ensayos consiste en comprobar si no se ha detectado un componente mutagénico mediante los ensayos *in vitro* debido a la utilización de sistemas de activación metabólicos inadecuados. Los ensayos más adecuados son los que presentan, como puntos terminales, daños cromosómicos, por ejemplo los ensayos de metafase de la médula ósea y los ensayos de micronúcleos, así como el ensayo de letalidad dominante. En tanto que ensayo *in vivo* destinado a poner de relieve las mutaciones génicas somáticas, el ensayo puntual con el ratón *(spot test)* se utiliza cada vez más.

Todos los ensayos utilizados deberían validarse correctamente y su ejecución debería realizarse con arreglo a procedimientos reconocidos que figuren en las publicaciones internacionales actuales.

La batería de ensayos recomendada y descrita anteriormente refleja una omisión importante en el sentido de que no menciona un ensayo concebido inicialmente para la detección de las mutaciones del genoma (no disyunción, aneuploidia). Los métodos específicos actualmente en fase de desarrollo no están suficientemente validados para que se puedan tener en cuenta.

Para la preparación de las presentes Notas explicativas, se ha considerado el estado actual de los conocimientos. Se puede esperar que se elaboren posteriormente y se apliquen en la práctica nuevos procedimientos de ensayo modificados. Con el fin de tener en cuenta dicha evolución futura, será necesario actualizar periódicamente dichas Notas explicativas.

4. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El objetivo de los procedimientos de las pruebas de mutagénesis es determinar, con un grado de certitud razonable, si una sustancia posee o no un potencial mutagénico. A continuación, un segundo problema claramente distinto consistirá en evaluar los resultados obtenidos en términos de riesgo genético para el hombre. Si todos los resultados indican, de forma convincente, que una sustancia terapéutica no tiene ningún efecto, independientemente del ensayo utilizado, parece razonable deducir que la probabilidad de riesgo de mutagenicidad es suficientemente baja para ser aceptable, aunque se pueda estimar que los indicios de ausencia de riesgo cancerígeno son insuficientes. Si todos los resultados — se trate de ensayos *in vitro* o de ensayos *in vivo* — indican que el compuesto presenta propiedades mutagénicas, se puede argumentar, con grandes probabilidades de no equivocarse, que dicho medicamento presenta un riesgo para el hombre. Con frecuencia se obtienen resultados heterogéneos. Es una situación que debe esperarse desde el momento en que los ensayos se diseñan para presentar puntos terminales diferentes y/o características diferentes en materia de activación metabólica. En estos casos, la significación de resultados positivos y negativos debe apreciarse no en función de su número sino de su naturaleza. Así, en el marco de la batería de ensayos anteriormente mencionado, un resultado positivo en un ensayo *in vivo* es más determinante que un ensayo bacteriano positivo. Esta diferencia de apreciación no se aplica a los

resultados negativos; en otras palabras, un resultado negativo en un ensayo *in vivo* no invalida necesariamente una serie de resultados positivos obtenidos dentro de un ensayo *in vitro*. Se puede conseguir una mejor comprensión del potencial genotóxico de una sustancia realizando ensayos suplementarios. Corresponde al fabricante decidir si deben realizarse ensayos complementarios y qué ensayos deberían elegirse. Esta selección se basará en los resultados ya obtenidos, en otras propiedades del compuesto y en el uso al que se destina. Puede ser útil establecer contactos con las autoridades competentes.

5. EVALUACIÓN DE LOS RIESGOS/VENTAJAS

Si se establecen las propiedades mutagénicas de un compuesto, esto indica que la sustancia presenta un riesgo genético potencial para el hombre (y, a la vez, un riesgo oncológico).

Eventualmente, los ensayos con mamíferos, como el ensayo de la translocación trasmisible o el ensayo del *locus* específico, pueden ser útiles para apreciar el riesgo genético de estas sustancias para el hombre. Estos ensayos son caros y exigen utilizar un número muy elevado de animales, y sólo se justifican en algunos casos muy concretos.

En conjunto, la evaluación global de los riesgos/ventajas inherentes a una sustancia mutagénica no debe tomar en consideración solamente los resultados de los ensayos de mutagénesis, sino también los datos de la farmacocinética, del metabolismo y del perfil completo de toxicidad. Además, se tendrá en cuenta la aplicación prevista del medicamento, el nivel de exposición, la edad y la fecundidad del paciente, así como los riesgos potenciales que suponga la administración de las sustancias sustitutorias de que se disponga.

ANEXO III

GLUCÓSIDOS CARDIOTÓNICOS

1. GENERALIDADES

Las notas que siguen a continuación están pensadas para permitir la evaluación clínica de los glucósidos cardiotónicos y pueden aplicarse asimismo a otros productos farmacéuticos que ejercen acciones farmacológicas similares en el corazón, es decir, efectos positivos inotrópicos y efectos negativos cronotrópicos y dromotrópicos.

La lectura de las presentes notas de información debe inspirarse en las Normas y Protocolos (Directiva 75/318/CEE); estas notas intentan únicamente facilitar la interpretación de dichas normas y protocolos por los solicitantes respecto a los problemas específicos que presentan los glucósidos cardiotónicos y los medicamentos de la misma naturaleza.

El tratamiento clínico de las enfermedades cardíacas con ayuda de estos productos farmacéuticos (y, como consecuencia, la evaluación de los productos utilizados en dichas condiciones) se enfrenta a dificultades consecutivas, por ejemplo:

— a la baja proporción dosis terapéutica/dosis tóxica de estos compuestos;

— a los problemas asociados a su farmacocinética, por ejemplo la tendencia a la acumulación;

— a los problemas de biodisponibilidad;

— a una multitud de factores extrínsecos e intrínsecos que influyen sobre el efecto terapéutico;

— al hecho de que los estudios consagrados a estos medicamentos se refieren inevitablemente a enfermos cuyo estado es crítico y que presentan una evolución patológica inestable de etiología variable.

2. PROBLEMAS DERIVADOS DE LA BAJA RELACIÓN DOSIS TERAPÉUTICA/DOSIS TÓXICA

a) **Observaciones generales**

No es raro que un débil exceso de dosis provoque síntomas extracardíacos de toxicidad sin síntomas de toxicidad cardíaca. Por otra parte, puede ser difícil determinar si la dosis es insuficiente. Algunos métodos de análisis de las concentraciones en el plasma han proporcionado algunas aclaraciones aunque no se conozca aún perfectamente la relación entre la farmacocinética y la farmacodinámica, por una parte, y los efectos terapéuticos y tóxicos por la otra.

b) **Recomendaciones**

A pesar de los problemas inherentes a los análisis de las concentraciones a nivel del plasma, estos análisis deberían realizarse ya que pueden proporcionar una información válida sobre la cuestión de saber si algunos efectos secundarios imprevistos se deben a una concentración tóxica del medicamento o de sus metabolitos a nivel del receptor o de otros órganos-diana, y si el fracaso del tratamiento está unido a valores anormalmente bajos. Sería útil obtener, a ser posible, una información cuantitativa sobre la relación de las concentraciones terapéutica/tóxica a nivel del plasma y sobre su correlación con las dosis administradas.

3. TENDENCIA A LA ACUMULACIÓN

a) **Observaciones generales**

Los glucósidos cardiotónicos se caracterizan generalmente por una absorción relativamente lenta y por una prolongada fijación a nivel tisular, así como por una semi-vida prolongada con acción de larga duración. En consecuencia, es importante definir bien los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos de este tipo.

b) **Recomendaciones**

Los límites posológicos deben determinarse con precisión si se quiere evitar una acumulación excesiva; sería necesario disponer de datos clínicos y, a ser posible, farmacocinéticos que justificaran las dosis que se deberían administrar dentro de un tratamiento crónico, con (en su caso) o sin dosis de ataque, al paciente para el que está indicado el uso de tales medicamentos, así como de datos relativos al tiempo que puede transcurrir entre el comienzo de la administración y la manifestación de los primeros síntomas del efecto clínico. En consecuencia, los estudios clínicos iniciales de los efectos del medicamento deberían proseguirse incluso más allá del tiempo necesario para la obtención de niveles plasmáticos estables; de esta forma, la duración del análisis fundamental será función de la farmacocinética del glucósido individual. Además, a ejemplo de otros medicamentos de administración prolongada, la eficacia, los efectos adversos y especialmente los eventuales ensayos clínicos de acumulación deberían estudiarse durante un período prolongado. Con ocasión de tales estudios, es conveniente recoger la infor-

mación complementaria que permita eliminar el riesgo de acumulación. Durante el análisis de los datos, es conveniente tener en cuenta factores clínicos como los que se citan en el apartado 4 y que pueden modificar considerablemente el comportamiento farmacocinético del medicamento.

4. PROBLEMAS RELATIVOS A LA BIODISPONIBILIDAD

a) **Observaciones generales**

Diferencias relativamente débiles en la fórmula farmacéutica pueden traducirse en variaciones individuales considerables de las concentraciones a nivel del plasma, en razón de diferencias en las tasas y grados de absorción de los glucósidos cardiotónicos, administrados por vía oral. Habida cuenta de su estrecho margen terapéutico, estas variaciones de concentración pueden presentar riesgos. Se ha demostrado claramente que este factor presentaba una importancia capital para la mayoría de los glucósidos cardiotónicos; en la práctica clínica, se pueden encontrar todos los grados posibles de biodisponibilidad, desde el 3 % aproximadamente para la ouabaína oral hasta el 90 % aproximadamente en el caso de la digitoxina. Las variaciones individuales y personales de la concentración a nivel de plasma aumentan en función del descenso de la biodisponibilidad.

La absorción oral es función de las propiedades farmacoquímicas del glucósido y de su fórmula farmacéutica.

b) **Recomendaciones**

Si el producto puede administrarse por inyección intravenosa o por vía oral, el porcentaje de biodisponibilidad del comprimido, de la cápsula o de la solución debería evaluarse idealmente por comparación de los datos farmacocinéticos consecutivos a la administración oral y de los datos obtenidos tras la administración intravenosa. Hay que indicar una descripción completa de los métodos radioquímicos y de los otros métodos bioquímicos utilizados en estos estudios para el análisis de las concentraciones del medicamento y/o de sus metabolitos, a nivel del plasma o en la orina, y hay que indicar el grado de precisión, la sensibilidad y la especificidad del método. En el cálculo del área bajo la curva (AUC), habría que tener en cuenta la fase de distribución relativamente larga de los glucósidos cardiotónicos y calcular el área mencionada por extrapolación de la fase de eliminación hasta la asímtota.

No debería admitirse un porcentaje de biodisponibilidad inferior al 50 % para ningún glucósido cardiotónico. Deben definirse las variaciones individuales, que deben ser lo más pequeñas posible.

Para cada nuevo glucósido, hay que determinar la velocidad de disolución *in vitro*. Cualquier modificación ulterior de la fórmula farmacéutica o del tratamiento exige nuevos estudios sobre la velocidad de disolución *in vitro*. Con arreglo a las observaciones *in vitro* y a la importancia de la modificación, será necesario proceder a una comparación *in vivo* de la velocidad y del grado de absorción de la nueva fórmula respecto a la antigua, basándose en estudios de concentración a nivel de plasma, bien de dosis única o bien de dosis múltiples.

Es deseable realizar estudios de concentración a nivel de plasma en estado estable durante la administración crónica oral (estudios de dosis múltiples).

Si se demuestra que una proporción conocida y considerable del producto se elimina sin metabolizarse en la orina, pueden admitirse análisis de orina para los estudios comparativos de biodisponibilidad.

5. ENSAYOS CLÍNICOS Y FACTORES QUE INFLUYEN EN SU EFICACIA Y SEGURIDAD

a) **Observaciones generales**

La eficacia clínica de un glucósido debe demostrarse en grupos de pacientes suficientemente importantes, cuyos síndromes clínicos constituyen la principal indicación para la utilización de glucósidos cardiotónicos, por ejemplo, insuficiencia del ventrículo izquierdo y fibrilación atrial rápida. La eficacia clínica y la seguridad dependen de muchos factores individuales y los datos obtenidos en voluntarios con buena salud pueden no aplicarse en presencia de uno o varios de dichos factores. Si algunos estudios farmacocinéticos permiten evaluar la influencia de factores como la edad y la alteración de las funciones renales y hepáticas, no sería el caso de los factores que influyen en la farmacodinámica, como la hipocalemia y la disfunción tiroidea.

b) **Recomendaciones**

Es importante evaluar íntegramente los efectos, importantes desde el punto de vista clínico, del glucósido aplicado a pacientes con fibrilación atrial, y estimar las concentraciones a nivel del plasma. Aunque esto sea más difícil, es muy recomendable y puede ser incluso esencial disponer de datos cuantitativos sobre el funcionamiento cardíaco (es decir, índice cardíaco) de al menos algunos pacientes con insuficiencias cardíacas y que presenten un ritmo regular del sinus aórtico, a los que se administran los glucósidos cardiotónicos para obtener un efecto ino-

trópico positivo o prevenir las taquiarritmias. Los datos relativos a la concentración a nivel de plasma deben registrarse si se dispone de ellos. Respecto a los nuevos medicamentos, hay que establecer si existe una correlación entre las concentraciones a nivel del plasma y la aparición de efectos indeseables.

Se controlarán cuidadosamente las reacciones adversas que pueden producirse durante estos estudios; aunque la mayoría de las reacciones adversas de los glucósidos cardiotónicos constituyen los síntomas de una dosificación excesiva, es necesario describir con precisión tanto las reacciones extracardiacas como las reacciones cardíacas adversas eventuales (arritmias). El número de pacientes contemplados en estos estudios no debe ser necesariamente elevado, pero las investigaciones deben diseñarse, aplicarse y registrarse con cuidado. Los estudios clínicos versarán preferentemente sobre pacientes que no presenten los factores de complicación antes mencionados (5.a), pero no se excluirán *per se* los datos obtenidos con pacientes que los presenten.

6. DIFICULTADES RELATIVAS A LAS RECOMENDACIONES EN MATERIA DE POSOLOGÍA

Las recomendaciones relativas a la posología (incluyendo las dosis de ataque) deben basarse en elementos farmacocinéticos seguros. Si deben administrarse dosis que se apartan de la normal, es conveniente basarse en las observaciones realizadas dentro de síndromes clínicos adecuados, tales como la fibrilación atrial rápida, funcionamiento anormal de los riñones, del hígado o del tiroides, cirugía cardíaca y cardioversión. Cualquier afirmación específica relativa a la seguridad o a la eficacia en determinadas situaciones clínicas deberá basarse en estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos adecuados.

7. RECOMENDACIONES RELATIVAS A LOS MODOS DE EMPLEO Y A LOS PROSPECTOS

a) **Recomendaciones posológicas**

De todas formas, hay que dar indicaciones relativas a las dosis que se deben administrar a los niños, a los pacientes ancianos y a otros grupos que necesiten regímenes especiales. Hay muchos factores farmacocinéticos y farmacodinámicos intrínsecos y extrínsecos, que pueden influir sobre el efecto terapéutico positivo de los glucósidos cardiotónicos y la mayoría de dichos factores se relacionan con situaciones clínicas graves; en consecuencia, es importante que se realicen recomendaciones en materia de dosificación (modificaciones de la dosis, de la frecuencia de administración o de otras medidas terapéuticas), basadas o no en datos clínicos, teniendo en cuenta los siguientes elementos:

— disminución de la función renal,

— fallo hepático,

— hipotiroidismo e hipertiroidismo,

— edad.

Deberían darse advertencias adecuadas respecto a la utilización de los glucósidos cardiotónicos en las siguientes circunstancias:

— hipocalemia,

— hipercalcemia,

— hipomagnesemia,

— cardioversión,

— cirugía cardíaca.

b) **Interacciones**

Si se ve que pueden producirse interacciones importantes desde el punto de vista clínico, es conveniente estudiarlas detalladamente y mencionarlas en los prospectos.

c) **Precauciones**

Deberían darse todos los datos disponibles relativos a las medidas terapéuticas que deban tomarse en caso de sobredosificación accidental o de (auto) envenenamiento voluntario.

8. ASOCIACIONES FIJAS

Dado el margen terapéutico extremadamente estrecho de los glucósidos cardiotónicos y dada la necesidad de realizar una dosificación individual precisa, las asociaciones fijas de glucósidos cardiotónicos y de otros productos farmacéuticos no se adecuarán probablemente a las normas adoptadas en el marco de las Normas y Protocolos (véanse las Notas explicativas sobre las asociaciones medicamentosas especializadas).

ANEXO IV

EXAMEN CLÍNICO DE LOS CONTRACEPTIVOS ORALES

1. GENERALIDADES

Las presentes notas explicativas deben interpretarse teniendo en cuenta las Normas y Protocolos previstos: Directiva 75/318/CEE, así como la Directiva 65/65/CEE (1); su intención es únicamente ayudar a los solicitantes a interpretar estos documentos en lo relativo a los problemas clínicos específicos que plantea el establecimiento de la inocuidad y de la eficacia de los contraceptivos orales.

Las presentes notas se han redactado fundamentalmente para los contraceptivos que ejercen una acción hormonal y que se administran a las mujeres por vía oral. Es evidente que para otros contraceptivos sometidos a la legislación sobre los medicamentos, los métodos de investigación necesarios para la evaluación de la eficacia y de la inocuidad serán análogos sin ser necesariamente idénticos.

Cualquier preparado contraceptivo compuesto por dos elementos al menos debe analizarse igualmente con el fin de dilucidar los puntos enumerados en las notas explicativas sobre las asociaciones medicamentosas especializadas; así pues, se trata de determinar las propiedades de los diferentes componentes y su contribución al efecto total.

Cuando un nuevo producto contraceptivo puede considerarse como modificación de un contraceptivo ya reconocido como eficaz y seguro (en particular cuando no se trata de un cambio de dosificación poco importante o cuando un estrógeno es sustituido por otro estrógeno admitido), las pruebas pueden simplificarse siempre que la base teórica de la nueva fórmula parezca correcta.

2. PRUEBAS CLÍNICAS Y FARMACOLÓGICAS

Las pruebas clínicas y farmacológicas efectuadas con un contraceptivo oral (y, en caso de asociación especializada, igualmente con sus componentes) tienen todas las posibilidades de adecuarse a las condiciones previstas en la tercera parte de las Normas y Protocolos, Capítulo II, letra A, puntos 1 a 4, si su objeto es proporcionar datos sobre:

a) la acción o las acciones farmacológicas en la mujer, que producen el efecto contraceptivo;

b) los restantes efectos farmacológicos sobre el sistema y el proceso de la reproducción, incluyendo los efectos sobre la actividad hipotalámica y pituitaria, sobre las secreciones endocrinas del ovario, sobre la ovulación, sobre la histología y la actividad bioquímica del endometrio, sobre el mocus cervical y sobre la citología y las secreciones vaginales. Los efectos sobre la función de las trompas de Falopio, que no pueden estudiarse actualmente en la mujer, pueden serlo en animales;

c) el grado de actividad progestagénica, estrogénica, androgénica, corticosteroide y otras acciones hormonales o antihormonales del producto y de sus componentes en la mujer. El estudio cuantitativo de algunos de estos efectos (en especial el androgénico) durante la fase clínica y farmacológica puede ser difícil, pero también pueden obtenerse conclusiones sobre este punto a partir de los estudios realizados en animales y de los efectos secundarios que se manifiestan durante investigaciones sobre la eficacia;

d) la naturaleza y la actividad hormonal de los metabolitos principales;

e) las interacciones eventuales entre medicamentos, que sean capaces de alterar la eficacia del producto;

f) los efectos nocivos que puedan detectarse para los productos de este tipo incluso en una población limitada, especialmente los efectos sobre la función hepática, la actividad de la adrenalina, el metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono, el tiroides y los mecanismos hemostáticos.

3. EXÁMENES CLÍNICOS DE LA EFICACIA Y DE LA INOCUIDAD

Los estudios clínicos relativos a un contraceptivo oral tienen todas las posibilidades de adecuarse a las condiciones establecidas en la tercera parte de las Normas y Protocolos, Capítulo II, letra B, si se cumplen los siguientes principios:

(1) DO n° 22 de 9. 2. 1965, p. 369/65.

a) **Población sometida a la prueba**

La población estudiada debe ser sensiblemente comparable a la del país o países en que se piensa introducir el producto. No hay que olvidar los hábitos alimentarios, las enfermedades endémicas, el peso corporal, el analfabetismo, etc., que pueden afectar de forma importante a los resultados obtenidos por un método contraceptivo determinado.

b) **Alcance de las pruebas**

Los estudios clínicos serán lo bastante amplios para permitir una estimación fiable de la eficacia (según el índice Pearl y el método de las tablas de mortalidad) y de la frecuencia de las reacciones indeseables. En la práctica, se considera generalmente que para un producto contraceptivo totalmente nuevo (por ejemplo, un producto que contenga un nuevo progestrágeno), es necesario estudiar unos 20 000 ciclos de tratamiento. Cuando las investigaciones se refieren a la modificación de un producto existente, pueden obtenerse a veces conclusiones válidas a partir de datos más limitados.

Dado que el efecto del producto y la regularidad de su toma puedan cambiar en caso de utilización prolongada, una parte importante de la población total estudiada debe haber utilizado el contraceptivo durante un período de doce meses al menos, es decir, que alrededor de la cuarta parte de los datos totales disponibles deben aplicarse a un uso prolongado. A pesar de que cualquier estudio a gran escala de un contraceptivo oral, en principio, debe realizarse simultáneamente en diversos centros, sólo deberían incluirse en el análisis total los datos procedentes de los centros que han conseguido gran experiencia en materia de administración del producto.

c) **Estudios sobre los criterios de admisión a las pruebas**

La anamnesis y el examen clínico en el momento de la admisión a las pruebas deben proporcionar datos detallados sobre todos los factores de riesgo, las contraindicaciones relativas u otros elementos que puedan revestir importancia para la evaluación de la eficacia y de los efectos nocivos eventuales, por ejemplo:

— la edad,

— la obesidad,

— el tabaco,

— el alcoholismo,

— la enfermedades cardio-vasculares,

— los trastornos o síntomas psíquicos,

— la migraña,

— los trastornos endocrinos y metabólicos,

— la epilepsia,

— la anemia,

— los trastornos del sistema hemostático,

— los trastornos renales,

— los trastornos hepáticos,

— los tumores.

Debe conocerse la anamnesis de orden obstétrico, ginecológico y anticonceptivo y se registrará la administración reciente o concomitante de medicamentos.

Los datos relativos a algunos de los elementos contemplados pueden llevar a excluir a determinados sujetos de las pruebas.

d) **Registro de los datos**

Para los estudios relativos a los contraceptivos, se recomienda registrar los datos relativos a cada paciente en un formulario tipo como el recomendado por la Organización Mundial de la Salud. Los sujetos sometidos a la prueba se examinarán a intervalos no superiores a los tres meses.

Todos los sujetos que participen en estos estudios pasarán una visita ginecológica periódica para el examen de la secreción cervical, de los senos, del peso y de la presión sanguínea, un ensayo de la glucosuria y un informe detallado sobre el ciclo menstrual y sobre las eventuales reacciones adversas. Se anotarán las enfermedades concomitantes, así como los fenómenos indeseables observados por la paciente y cualquier cambio de la líbido.

Se realizarán exámenes de laboratorio detallados con un subgrupo para detectar cualquier modificación del endometrio, de la función hepática, del metabolismo de los lípidos, de los parámetros hematológicos, del espectro proteínico, de los electrolitos del suero, de la composición de la orina, de la actividad de la adrenalina, del metabolismo de los hidratos de carbono y de cualquier parámetro que pudiera verse afectado según las previsiones basadas en observa-

ciones de orden farmacológico y toxicológico. Si se detectan anomalías importantes, la paciente será sometida a exámenes clínicos y se registrarán los resultados, independientemente de que el sujeto continúe o no participando en las pruebas.

Todas las pacientes admitidas a las pruebas a pesar de la existencia, en el momento de la admisión, de determinados factores de riesgo o de trastornos funcionales, se someterán a una revisión periódica de estos puntos durante el período de prueba.

En caso de que fracase la contracepción, se registrarán los datos relativos al embarazo y al estado del recién nacido o del embrión, así como la posibilidad de error de la paciente evaluada.

Cuando un sujeto interrumpe las pruebas, se anotarán las causas de esta interrupción y se seguirá la evolución del sujeto, a ser posible, con el fin de determinar la fecha de reaparición de las reglas, la vuelta de la fertilidad y cualquier efecto eventual sobre el embarazo.

Seguimiento: Todas las pacientes cuyas funciones metabólicas hayan acusado variaciones importantes deberán controlarse para determinar si su estado vuelve a ser normal tras el fin del período de prueba y, en caso afirmativo, en qué momento se produce.

e) **Análisis de los datos**

i) *Generalidades*

Para el programa de investigación global y para los diferentes estudios se presentarán datos relativos a la eficacia, al control del ciclo, a las reacciones adversas y a las observaciones del laboratorio; también se analizarán para intentar establecer una correlación entre los factores que puedan afectar a los resultados.

ii) *Eficacia*

En caso de que se produzcan embarazos durante el período estudiado, se presentará un análisis detallado de cada caso.

iii) *Control del ciclo*

Los datos relativos al control del ciclo se registrarán y presentarán con el fin de poner en evidencia la existencia y la gravedad de las irregularidades menstruales, de las pérdidas, de las hemorragias y de la amenorrea, de forma que se detecte cualquier variación de estos fenómenos entre los individuos o en el tiempo. Es conveniente indicar si estos fenómenos se consideran aceptables por las interesadas y los examinadores.

iv) *Observaciones de laboratorio*

Las anomalías observadas en laboratorio se analizarán especialmente para determinar la eventual correlación entre las observaciones clínicas realizadas en los sujetos estudiados.

f) **Eficacia e inocuidad absolutas y relativas**

Un contraceptivo oral se considera eficaz si el grado de eficacia contraceptiva obtenida, cuando el producto se utiliza en condiciones naturales por una población normal, no es inferior al obtenido generalmente con ayuda de otros métodos contraceptivos utilizados corrientemente. Puede admitirse un grado de eficacia ligeramente inferior si está compensado por ventajas de inocuidad y de tolerancia y siempre que los riesgos de fracaso de contracepción puedan cuantificarse y estén claramente explicados en las informaciones puestas a disposición de las usuarias.

Un contraceptivo oral se considera no nocivo si sus efectos adversos no son más marcados o más prolongados que los de los contraceptivos orales utilizados corrientemente y si no provoca ni perturbación continua del ciclo menstrual en caso de utilización prolongada, ni cambio persistente tras interrupción del periodo de prueba.

g) **Estudios tras la comercialización**

A pesar de que las Directivas 65/65/CEE y 75/318/CEE no exigen la realización de estudios tras la comercialización, se aconseja vivamente a los solicitantes que deseen comercializar contraceptivos de un tipo nuevo que examinen la posibilidad de proseguir las pruebas y los controles clínicos a largo plazo tras la introducción de sus productos; este procedimiento facilitaría grandemente la evaluación de las declaraciones relativas a las eventuales reacciones adversas.

ANEXO V

INFORMACIÓN A LAS USUARIAS SOBRE LOS CONTRACEPTIVOS ORALES

1. GENERALIDADES

La presente nota se refiere a la información sobre los contraceptivos orales que debe proporcionarse a la usuaria de estos productos, por ejemplo en las instrucciones del artículo 6 de la Directiva 75/319/CEE.

Conviene resaltar los puntos siguientes:

a) La presente nota se destina exclusivamente a la mujer que utiliza el producto y, por esta razón, es de carácter selectivo y está redactado en un lenguaje no técnico. Si se supone que una literatura de acompañamiento proporciona información al médico o al farmacéutico, ésta deberá ser mucho más precisa; en este caso, es conveniente separar esta información técnica de la información destinada al usuario.

b) La presente nota se redacta teniendo en cuenta los conocimientos actuales, y se refiere a los contraceptivos orales que contienen progestágenos y estrógenos utilizados para inhibir la ovulación. Para los contraceptivos de otro tipo podría ser necesario adaptar el texto.

c) La presente nota sólo representa una exigencia general. En algunas situaciones, podría ser adecuado proporcionar una información más detallada o más amplia, o bien omitir puntos no pertinentes en el contexto nacional.

d) La presente nota debería presentarse de forma fácil de comprender por la usuaria media.

e) El orden en que se presente la información no deberá ser necesariamente el de las presentes notas de orientación.

2. NATURALEZA DEL PRODUCTO

Debería indicarse la naturaleza del producto y su utilización. Dicho en otras palabras, habría que precisar cuándo un mismo producto puede utilizarse a la vez como contraceptivo oral y en el tratamiento ginecológico.

3. CONSULTA AL MÉDICO

Este punto debería incluir una indicación del tipo siguiente:

a) «Consulte a su médico antes de arriesgarse a tomar este preparado; es el único capaz de decirle si le conviene; consulte también a su médico antes de cambiar de tipo de contraceptivo oral.

b) En algunas circunstancias, se desaconseja utilizar contraceptivos orales. Es muy importante que le indique a su médico si ha padecido alguna de las siguientes enfermedades:

— coágulos sanguíneos en las piernas o los pulmones,

— congestión, ataque cardíaco o angina de pecho,

— cáncer o tumor de carácter conocido o sospechado,

— hemorragia vaginal anormal de causa desconocida,

— ictericia.

También debería indicarle a su médico si piensa tener hijos.

c) En algunos casos, el médico le hará tomar precauciones especiales o le aconsejará la utilización de un tipo de contraceptivo. Asegúrese de que el médico queda informado de algunas enfermedades que usted hubiera padecido anteriormente:

— trastornos a nivel de los senos, derrame,

— diabetes,

— hipertensión,

— alto contenido en lípidos sanguíneos,

— migrañas,

— enfermedades cardíacas,

— enfermedades renales,

— epilepsia,

— sordera,

— depresión nerviosa,

— fibroma uterino,

— cólico de la vesícula biliar.

Informe también a su médico sobre un eventual consumo de tabaco (los grandes fumadores corren riesgos a nivel de efectos secundarios) y sobre los eventuales medicamentos de utilización esporádica, especialmente analgésicos.»

4. CÓMO UTILIZAR ESTE PRODUCTO

Este punto debería incluir los siguientes elementos:

a) Datos siguientes:

— día de la primera toma,

— momento del día en que debe realizarse la toma (en su caso),

— duración de la ingestión para cada ciclo,

— orden en que deben utilizarse las píldoras (si están dispuestas en el material de acondicionamiento siguiendo un orden particular),

— día en que deben comenzar el segundo ciclo de tratamiento y los ciclos posteriores.

b) Indicación precisa de la forma como debe actuar la usuaria:

— si ha olvidado una o varias tomas,

— si no se da hemorragia de «retirada» *(withdrawal bleeding)*.

c) Advertencia sobre las circunstancias en que podría dudarse de la fiabilidad del preparado. Estas circunstancias pueden variar según la naturaleza y la dosificación del producto, pero pueden englobar el primer ciclo de tratamiento (especialmente si se ha utilizado anteriormente un preparado de dosis alta), el uso simultáneo de algunos medicamentos y la producción de vómitos o de fuertes diarreas.

5. INFORMACIÓN Y ADVERTENCIAS DE CARÁCTER GENERAL

a) Debería indicarse el grado de fiabilidad del preparado en términos generales.

b) Habría que aconsejar a la usuaria que consulte a un médico o cirujano por alguna otra razón, que informe a éste de que está utilizando contraceptivos orales, ya que este factor puede influir sobre el diagnóstico o el tratamiento.

c) Habría que aconsejar a la usuaria que consultara de nuevo al médico que ha recetado el producto, a intervalos regulares, de acuerdo con él, y además:

— si durante la utilización observa síntomas inquietantes,

— si tiene la más mínima sospecha de que está embarazada,

— antes de volver al tratamiento tras haberlo interrumpido,

— antes de volver al tratamiento después de un embarazo o durante la lactancia.

d) La usuaria debería ser informada sobre el curso probable de los acontecimientos si interrumpe la toma del producto (por ejemplo, momento de aparición de las reglas siguientes y reaparición de la fertilidad) y se le debería aconsejar que consultara a su médico de nuevo si se produjera en ese momento algo anormal.

e) Una mujer que desee quedarse embarazada debería ser aconsejada para posponer esta intención durante un período de tres meses tras la interrupción de la píldora, de forma que se dejara a la función reproductora tiempo para volver a su equilibrio inicial íntegramente.

6. REACCIONES ADVERSAS

a) Habría que enumerar las reacciones adversas que se observan comúnmente con indicaciones para saber si presentan o no un carácter más común al principio del tratamiento. Estos efectos deberían incluir los síntomas gastro-intestinales, el ligero dolor de cabeza, la sensación de incomodidad o la hinchazón de las mamas, cierto aumento de peso, el cloasma (máscara de embarazo) y la ligera depresión. Deberían describirse los efectos del ciclo menstrual en términos adaptados al producto de que se trate.

b) Habría que mencionar la existencia de reacciones adversas menos comunes pero graves, especialmente la trombosis y la colestasis, así como los signos premonitorios que justifiquen la consulta inmediata de un médico, como:

— derrame de las mamas y formación de nódulos,

— modificación importante de la estructura del flujo mensual,

— secreción vaginal marcada,

— vértigos, mareos,

— ictericia,

— debilitamiento repentino de la vista,

— dolor repentino de pecho o de abdomen,

— dolor de piernas o hinchazón,

— dolor de cabeza o migraña grave,

— cualquier otro síntoma alarmante.

ANEXO VI

FICHA TÉCNICA RELATIVA A LOS MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS

1. GENERALIDADES

Dada la amplia gama de productos antimicrobianos de que se dispone y la complejidad de la información relativa a cada uno de ellos, que es necesaria si se quiere elegir y utilizar de forma óptima el producto más adecuado a un caso determinado, es conveniente normalizar en cierta medida la presentación de la información técnica relativa a los productos de este tipo.

El presente documento no intenta sustituir o modificar ninguna directiva nacional o internacional que pueda o pudiera existir en materia de presentación de las «fichas técnicas» o «instrucciones de empleo», sino que se limita a sugerir los temas sobre los que convendría llamar la atención en la redacción de documentos de este tipo para los medicamentos antimicrobianos y la mejor forma de disponer la información.

Estas notas de información son válidas para todos los medicamentos antimicrobianos independientemente de su modo de administración o de la forma farmacéutica.

En la presentación de la información sobre un medicamento antimicrobiano, las comparaciones con otros agentes antimicrobianos, que deben mencionarse bajo su nombre genérico, sólo se justifican cuando constituyen un elemento indispensable para la comprensión de la utilización adecuada del producto.

Dadas las posibles modificaciones de la resistencia de los microorganismos, las fichas técnicas relativas a los agentes antimicrobianos deben fecharse y revisarse en su caso.

2. PRESENTACIÓN GENERAL

El texto debe incluir los siguientes capítulos, clasificados y titulados con arreglo al artículo 4 A de la Directiva 65/65/CEE:

— Composición,

— Microbiología,

— Farmacocinética,

— Indicaciones,

— Contraindicaciones,

— Empleo durante el embarazo,

— Empleo en período de lactancia,

— Advertencias,

— Precauciones,

— Interacciones,

— Posología y otras indicaciones relativas al modo de empleo,

— Reacciones adversas,

— Toxicología en el hombre y tratamiento en caso de absorción de dosis excesivas,

— Conservación y estabilidad,

— Acondicionamiento.

Los capítulos de este documento no se aplicarán en su totalidad estrictamente a todos los tipos o a todas las presentaciones de agentes antimicrobianos. Para algunos medicamentos administrados por vía oral, que sólo se absorben débilmente será suficiente, por ejemplo, mencionar este hecho en lugar de entrar en todos los detalles de la farmacocinética, aunque sea necesario precisar que la absorción de este tipo de medicamentos aumenta fuertemente en caso de deterioro de la piel o de la mucosa intestinal.

Los capítulos siguientes se refieren más especialmente a los agentes antimicrobianos:

a) **Microbiología**

Habría que indicar la clasificación, la naturaleza y el modo de acción del medicamento, así como los grupos de microorganismos sensibles al medicamento. Estos datos deben apoyarse en pruebas con cepas múltiples no relacionadas — y aisladas recientemente a nivel epidemiológico — de las especies sobre las que se supone que actúa el medicamento. Hay que mencionar especialmente los microorganismos particularmente sensibles o resistentes al medicamento, sobre todo cuando el fenómeno no sería de esperar dada la naturaleza de éste. El texto debe indicar en qué medida puede producirse la resistencia, a qué ritmo y en qué circunstancias. Deben mencionarse las posibilidades de resistencia cruzada a otros agentes antimicrobianos. También deben indicarse, a ser posible, los límites críticos de resistencia.

Si se incluyen datos MIC (concentración mínima inhibitoria) (Minimum Inhibitory Concentration), para ser significativos, deben responder a las siguientes normas:

— hay que enumerar los microorganismos sensibles por grupos presentados en forma de tabla en orden creciente de valores MIC;

— hay que proporcionar ciertas precisiones relativas a los métodos microbiológicos utilizados para la determinación de los valores MIC, por ejemplo, el tamaño del inóculo, el origen de los organismos y el número de cepas estudiadas, el medio y la fecha del estudio;

— si la diferencia entre los valores MIC y MBC (concentración mínima bacteriológica) (Minimum Bacteriological Concentration) es extremadamente pequeña o extremadamente grande, será necesario mencionarlo.

Cuando, durante la utilización terapéutica, se alcancen concentraciones bactericidas *in vitro*, esto podrá mencionarse a condición de que presente interés desde el punto de vista clínico: hay que precisar los microorganismos de que se trate y las condiciones en que se alcanzan las concentraciones.

También hay que precisar si se ha observado un grave o importante sinergismo o un antagonismo con otros medicamentos antimicrobianos.

b) **Farmacocinética**

Se aconseja distribuir la información relativa a la farmacocinética en el hombre en apartados sobre la absorción, la distribución, la biotransformación y la excreción.

i) *Biodisponibilidad y absorción*

Es necesario indicar la biodisponibilidad del medicamento activo.

Hay que enumerar los factores que ejercen un efecto importante sobre el grado y la tasa de absorción.

ii) *Distribución y concentración a nivel del plasma*

Para los medicamentos antimicrobianos, es necesario dar las indicaciones sobre la distribución que presenten interés desde el punto de vista clínico.

Son especialmente importantes los siguientes puntos:

— concentraciones máximas y mínimas medias en el suero o en el plasma tras la administración de la forma adecuada, con indicación de la dosis administrada, de la posología y de los plazos en que se alcanza la concentración máxima. También hay que precisar la variación individual de la concentración del medicamento cuando ésta sea importante;

— semivida en el plasma;

— penetración en otros fluidos orgánicos, en la medida en que este aspecto presente interés para las indicaciones y/o la toxicidad;

— habrá que indicar si el medicamento penetra de forma intracelular;

— cuando la distribución sea esencialmente intracelular, será suficiente indicar la concentración libre en el plasma;

— en la medida en que sea interesante a nivel terapéutico, habrá que enumerar los órganos o tejidos en que el medicamento penetra mal (por ejemplo, el ojo, la próstata, el SNC);

— cuando los estudios en animales demuestran que el medicamento se acumula más intensamente en algunos órganos o tejidos, habrá que indicarlo si es interesante a nivel clínico o toxicológico.

iii) *Biotransformación*

Hay que indicar el esquema de la biotransformación; para los medicamentos antimicrobianos es muy importante incluir los datos de que se disponga sobre los metabolitos que ejerzan acción antimicrobiana o tóxica pertinente.

iv) *Excreción*

Hay que indicar el esquema de excreción del medicamento y de sus principales metabolitos. La excreción en la orina, la bilis y las heces deben expresarse en porcentaje de la dosis total administrada, y habrá que enumerar las concentraciones que se pueden alcanzar, cuando presenten interés desde el punto de vista clínico. En la medida en que sea interesante respecto a las indicaciones, habrá que mencionar la excreción en la saliva.

c) **Indicaciones**

Es necesario precisar que el medicamento sólo está indicado para las enfermedades causadas por microorganismos sensibles al medicamento. Pero, incluso en este campo, es deseable limitar las indicaciones relativas a un nuevo medicamento antimicrobiano, con el fin de garantizar su utilidad durante un período lo más largo posible.

Se puede admitir un resumen de los órganos y de los tejidos afectados por infecciones microbianas que pueden tratarse de forma eficaz por el medicamento. No es conveniente precisar las enfermedades, salvo si la utilidad clínica de un medicamento no puede definirse más que respecto a una enfermedad particular, o cuando sea necesario subrayar que el medicamento no es adecuado para el tratamiento de un caso particular. Cuando se citen indicaciones profilácticas, es conveniente mencionar las enfermedades correspondientes en términos generales o específicos a condición de que se haya demostrado el valor del medicamento con este fin. Son inadmisibles las denominaciones de indicación general (por ejemplo, «infecciones quirúrgicas», «infecciones pediátricas»).

Si, en algunos casos, es más conveniente otra forma de administración del medicamento, habrá que mencionarlo.

d) **Empleo en período de lactancia**

Es conveniente señalar si el medicamento se excreta en la leche y si presenta riesgo de sensibilización del lactante.

e) **Advertencias**

Deben citarse los demás medicamentos antimicrobianos que pueden provocar un aumento de la hipersensibilidad y/o de la resistencia.

Deberá citarse la posibilidad de superinfección por los microorganismos no sensibles, si ésta es importante.

f) **Posología y otras indicaciones relativas al modo de empleo**

Deberán citarse las dosis administradas habitualmente en los diferentes casos clínicos para los que sea útil el medicamento y que puedan variar considerablemente.

Hay que precisar si es necesario adaptar la posología en caso de insuficiencia renal o en presencia de otras enfermedades concomitantes y si el medicamento puede administrarse a los niños muy pequeños y a las personas de edad muy avanzada.

Si el medicamento puede administrarse a los niños, a los recién nacidos y a los prematuros, la dosis para niños de menos de tres años debe indicarse en cantidades diarias por kilo o m^2. Para los niños mayores y los adultos, puede indicarse la dosis total.

En su caso, habrá que indicar una posología especial para las personas de edad avanzada, sobre todo cuando es necesario por el deterioro de la función renal.

Deben darse las dosis máximas totales que pueden administrarse sin peligro durante toda la duración del tratamiento, siempre que se conozcan.

Debe precisarse la compatibilidad con las perfusiones cuando el medicamento pueda administrarse de esta forma.

ANEXO VII

EXIGENCIAS EN MATERIA DE ENSAYOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS PARA SU EMPLEO A LARGO PLAZO

INTRODUCCIÓN

Las exigencias generales relativas a los ensayos clínicos figuran en la tercera parte de la Directiva 75/318/CEE. Las presentes notas explicativas se refieren a los ensayos clínicos que pueden pedirse para los empleos de larga duración. La planificación y el diseño de los estudios anteriores a la comercialización a largo plazo deberían tener en cuenta los problemas específicos planteados por cada tipo de medicamento o de enfermedad; las siguientes recomendaciones revisten un carácter general y no excluyen de ninguna forma recomendaciones específicas relativas a categorías terapéuticas particulares.

1. DEFINICIÓN DEL EMPLEO A LARGO PLAZO

a) El Comité de especialidades farmacéuticas ha decidido para lo sucesivo la utilización a largo plazo en su nota explicativa relativa al poder cancerígeno, como aquella «en que el medicamento puede administrarse regularmente durante un período importante de la vida de forma continua durante una duración mínima de seis meses o frecuentemente con carácter intermitente, de forma que la exposición total sea la misma».

b) Por esta razón debe subdividirse la terapia medicamentosa de la manera siguiente:

i) ocasional, por ejemplo el empleo no frecuente de un analgésico para un dolor de muelas o un dolor de cabeza ocasional, la prescripción no repetitiva de un antibiótico, o la utilización de un gas anestésico. No se trata de un empleo a largo plazo;

ii) utilización intermitente, por ejemplo un antibiótico prescrito de forma regular en caso de bronquitis crónica, o la utilización regular de un analgésico para la dismenorrea;

iii) utilización prolongada
iv) utilización por vida

} por ejemplo, el tratamiento de la epilepsia, de la hipertensión, de la artritis reumatoide o de una insuficiencia cardíaca.

Las categorías iii) y iv) se consideran como empleo a largo plazo y se aplicarán a cualquier medicamento que la práctica médica corriente hagá entrar en una de ellas, independientemente de la recomendación particular del fabricante correspondiente. El que ii) constituya un empleo a largo plazo tal como se define en las presentes notas explicativas dependerá de las circunstancias particulares de cada caso, especialmente la naturaleza del trastorno, pero también los riesgos que se considere y la novedad del producto. Los ejemplos citados tienen carácter ilustrativo y no constituyen un inventario exhaustivo.

2. ESTUDIO DE LA EFICACIA EN LOS ESTUDIOS A LARGO PLAZO

a) La necesidad de una prueba de la eficacia a largo plazo supone que la eficacia del empleo a corto plazo se ha establecido para cada empleo propuesto, mediante estudios controlados juiciosamente, acompañados por la formulación y la posología propuestas. Es importante también demostrar que la eficacia persiste durante el empleo a largo plazo o en caso de empleo discontinuo repetido.

b) Cuando existen criterios de eficacia objetivos y adecuados, se preferirán a los criterios subjetivos.

c) La determinación de los pacientes expuestos a las pruebas se efectuará con precisión a nivel del establecimiento del diagnóstico y de la existencia de factores de riesgo y estos pacientes serán lo más representativos posible de la población a la que se administre el medicamento posteriormente. En particular, se reservará una proporción razonable a los grupos de edades extremas (ancianos, niños).

Desde el punto de vista de la eficacia en general, la adecuación de cada empleo propuesto deberá deducirse de estudios correctamente controlados, realizados cada uno con un número adecuado de pacientes comparables a efectos de variedad científica, bien entendido que los puntos terminales que deben servir como criterios de eficacia serán adecuados y estarán definidos con precisión.

La muestra será numéricamente suficiente para detectar diferencias significativas apropiadas. Si los medicamentos patrón acusan diferencias no significativas, habrá que demostrar mediante el cálculo de la potencia o de los intervalos de confianza, que la sensibilidad del ensayo ha sido suficiente para detectar la existencia de diferencias importantes.

Deberían realizarse normalmente pruebas mediante control aleatorio, entendiéndose que el placebo se utilizará cuando la situación lo permita.

Otros tipos de estudio pueden constituir una prueba suplementaria de eficacia a condición de que se diseñen y realicen con cuidado.

La duración de los estudios podrá variar en función de la finalidad de las pruebas y de la naturaleza del medicamento. Debería ser suficiente tomar en consideración los elementos siguientes: variaciones espontáneas durante la enfermedad, efectos eventuales del medicamento sobre la evolución de la enfermedad y modificaciones de tolerancia que se puedan producir.

Si hubiera razones para creer que las variaciones estacionales influyen sobre la evolución de la enfermedad o sobre la respuesta al tratamiento terapéutico, sería conveniente tomarlo en consideración para la organización de las pruebas y la interpretación de los resultados.

La evaluación de los resultados incluirá siempre al menos un análisis de todos los pacientes admitidos al tratamiento, así como de los grupos de control, incluyendo todos los abandonos, independientemente de su causa. En la medida de lo posible, se anotarán las causas invocadas por los pacientes para no terminar el período cubierto por el estudio. Es indispensable proceder a una descripción detallada de todos los hechos críticos, incluso los que se produjeran tras la interrupción del tratamiento terapéutico.

d) Cuando se haya establecido la eficacia con arreglo a estudios a corto plazo con niveles de dosis superiores a los niveles propuestos en los estudios a largo plazo, la prueba de la eficacia deberá basarse en el estudio de un muestreo adecuado de pacientes a los que se haya administrado la dosis real o la gama de dosis propuestas.

3. ESTUDIO DE LA SEGURIDAD EN LAS INVESTIGACIONES A LARGO PLAZO

a) De la misma forma que para los medicamentos con breve período de utilización, es importante que se demuestre que se ha vigilado a un número suficiente de pacientes, con el fin de excluir graves y frecuentes reacciones adversas y definir la frecuencia de las complicaciones más benignas. Las afirmaciones relativas a una frecuencia relativamente baja de reacciones desfavorables deberán basarse en estudios comparativos.

La experienca clínica global incluirá, como norma general, datos relativos a un importante grupo representativo de pacientes (por ejemplo, 100) que hayan tomado el medicamento durante doce meses al menos, independientemente de las indicaciones respectivas. En ciertos casos, el solicitante puede demostrar que ha realizado estudios con un número más importante de pacientes (200-300) durante una duración menor (6 meses). Esta particularidad puede ser importante sobre todo cuando se trata de medicamentos utilizados de manera intermitente. Cuando la única indicación del medicamento se refiere a una afección rara, puede admitirse un número de pacientes más limitado.

Estos pacientes deberán ser objeto de un control íntegro de las eventuales reacciones adversas a nivel clínico, bioquímico y hematológico. Además, sería conveniente conocer los efectos de algunos medicamentos sobre el sistema inmunitario. Las exigencias precisas tendrán que variar necesariamente en función de la naturaleza del medicamento y de la afección, así como de los efectos adversos conocidos de los productos de que se trate. Evidentemente, este grupo totalmente controlado no incluirá en principio más que una parte de la experiencia clínica total relativa al empleo a largo plazo. Los datos relativos a los pacientes individuales a los que se haya administrado el medicamento durante períodos prolongados deberán comunicarse si se dispone de ellos.

b) También hay que prestar atención a los aspectos específicos citados a continuación para cualquier medicamento que haya sido objeto de una propuesta de empleo a largo plazo.

i) Ningún estudio de precomercialización es capaz de recoger la gama completa de reacciones desfavorables a largo plazo y, en consecuencia, los fabricantes quedan invitados a asumir un control adecuado en la fase de poscomercialización.

ii) Es conveniente demostrar, por una parte, que el medicamento se acumula cuando se respeta el calendario posológico propuesto y, por otra parte, que dicho calendario es fiable y adecuado. Estos elementos de prueba deberán reforzarse mediante una demostración clínica de la seguridad del medicamento.

iii) En el contexto del empleo a largo plazo existe, por supuesto, un aumento de la probabilidad de que se utilicen otros medicamentos a la vez, lo que exige consagrar una atención muy especial al problema de la interacción de los medicamentos.

iv) Cuando puedan producirse reacciones desfavorables en razón de un fenómeno estacional, por ejemplo la fotosensibilidad, habrá que demostrar de manera adecuada que se cumplen las exigencias de seguridad. Cuando algunas reacciones adversas puedan afectar a categorías particulares de pacientes (por ejemplo, ancianos, niños) que puedan utilizar el medicamento, hay que demostrar que la seguridad de estos pacientes está garantizada.

v) Cuando haya efectos desfavorables que afecten a una categoría particular de pacientes y cuando se afirme que el medicamento es de utilización segura para las categorías que no incluyan a dichos pacientes la prueba de la seguridad de la utilización del medicamento derivará de la observación de un número adecuado de pacientes, en el marco del subgrupo al que se destine el medicamento.

vi) Su fuera necesario, se realizarán estudios para determinar si se producen síntomas de rechazo o de rebote, cuando se interrumpe la administración del medicamento. En la medida de lo posible, se distinguirán dichos efectos de una recrudescencia banal de los síntomas originales.

vii) Cuando de la administración de una dosis superior a la dosis propuesta se deriven efectos desfavorables, la prueba de la seguridad de la utilización del medicamento deberá basarse en el estudio de un número adecuado de pacientes a los que se haya administrado el nivel de dosis propuesto.

4. ASOCIACIONES MEDICAMENTOSAS ESPECIALIZADAS

(Véanse las Notas explicativas CEE sobre las asociaciones medicamentosas especializadas)

En principio, las presentas Notas explicativas se aplican tanto a nuevas asociaciones fijas como a compuestos totalmente nuevos. Sin embargo, en cada caso particular, los imperativos dependerán de la naturaleza de los compuestos, de la originalidad de la asociación fija y de la utilización que se proponga.

ANEXO VIII

MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS

INTRODUCCIÓN

La presente nota explicativa debe entenderse con arreglo a las especificaciones generales contenidas en la «Normas y Protocolos» (Directiva 75/318/CEE).

1. DEFINICIÓN

El presente documento se aplica a las solicitudes de autorización de productos antiinflamatorios no esteroides destinados básicamente al tratamiento sintomático a largo plazo de afecciones como la artritis reumatoide y la osteoartritis, así como otros estados articulares, musculares y tendinosos. En las diferentes lenguas se utilizan normalmente los términos «antirreumático» y «antiflogístico» para designar estas substancias.

La presente nota no está destinada, en principio, a aplicarse a los medicamentos que se centran en la remisión de los síntomas.

2. ETAPAS DEL ESTUDIO CLÍNICO

a) **Estudios iniciales a corto plazo con pacientes (3-14 días)**

Los estudios clínicos iniciales realizados con pacientes servirán para definir los efectos antiinflamatorios del preparado, así como algunas reacciones desfavorables derivadas de la administración a corto plazo, así como para indicar una gama aproximada de dosis. Al menos algunos de estos estudios deberían realizarse comparando con un placebo.

b) **Estudios a medio plazo con pacientes (2-8 semanas)**

Durante estudios posteriores controlados, es conveniente comparar las propiedades antiinflamatorias del producto a diversas dosis con las propiedades de al menos otra sustancia bien estudiada de tipo análogo, administrada a dosis plenamente eficaces.

c) **Estudios clínicos a largo plazo (véase también: Nota explicativa relativa a los «Medicamentos para su empleo a largo plazo»)**

El hecho de que estos productos se destinen a utilizarse durante períodos muy prolongados, al menos para algunas indicaciones, significa que es capital, desde el doble punto de vista de la eficacia de la seguridad, estudiar sus efectos durante un empleo prolongado.

i) *Eficacia*

La estructura de la eficacia a largo plazo para los medicamentos de este tipo puede establecerse correctamente, de forma general, a partir de estudios controlados que pueden alcanzar seis meses y que se refieren a cada una de las principales indicaciones seleccionadas.

Cuando esté particularmente indicado el recurso a medicamentos de este tipo en el tratamiento de la artritis reumatoide, un estudio de este tipo a largo plazo debería tener en cuenta dicho factor.

La organización de esas pruebas y la interpretación de los resultados debería tener en cuenta las variaciones estacionales notorias que caracterizan a la artritis reumatoide.

Si la osteoartritis o la espondilartritis anquilosante figuran entre las indicaciones, será conveniente asimismo efectuar estudios a largo plazo teniendo en cuenta esos factores, pero la amplitud y la duración de los trabajos dependerán del conjunto de las pruebas clínicas relativas al medicamento, por ejemplo la disponibilidad de estudios análogos consagrados a la artritis reumatoide.

Dentro de los estudios clínicos a largo plazo, se concederá importancia muy especial a todos los demás factores que pueden influir en los resultados, por ejemplo otras formas de tratamiento. Debido a la importante duración de esta fase de tratamiento, la mayoría de los pacientes serán sometidos probablemente a una terapia concomitante que convendrá tener en cuenta. Especialmente, independientemente del tipo de prueba (puntos b-c), un medicamento analgésico desprovisto de efectos antinflamatorios comprobados puede utilizarse como medio terapéutico suplementario si se observa su necesidad. Los tratamientos de este tipo deberían quedar reflejados en un informe distinto.

ii) *Seguridad*

Respecto al número de pacientes y la duración del tratamiento, véase la Nota explicativa relativa a los «Medicamentos para su empleo a largo plazo».

Las exigencias precisas pueden variar en cierta medida de un país a otro, en función del clima; en las regiones templadas, estos medicamentos se administran generalmente durante todo el año mientras que, en regiones más cálidas, se tiende a suspender el tratamiento durante el verano. Sin embargo, el diseño de las pruebas debería tener en cuenta las eventuales variaciones de los efectos adversos en función de las estaciones.

La posología y la estructura del empleo deberían corresponder a las que se aplican generalmente en la práctica. El muestreo de pacientes sometidos a las pruebas debería incluir una proporción importante de personas de edad avanzada.

3. ACCIÓN ANALGÉSICA Y ANTIPIRÉTICA

Si se atribuye, implícita o explícitamente, al medicamento un poder analgésico o antipirético específico, este fenómeno debe haberse comprobado directamente en estudios controlados con inclusión de comparaciones a corto plazo en doble ciego con un placebo, así como comparaciones con otros compuestos.

4. PARÁMETROS CLÍNICOS

Para todos los estudios, los parámetros clínicos deben permitir la determinación sin ambigüedad de la medida en que se influye sobre la afección, los síntomas y las funciones físicas. La gama de criterios de que se dispone para el diagnóstico y la evaluación de la artritis reumatoide puede servir de base de apreciación.

5. EXTRAPOLACIÓN DE LOS RESULTADOS

Dado que las diversas afecciones de las articulaciones, tendones, cavidades, etc., que se tratan generalmente por medio de sustancias antiinflamatorias y analgésicas, difieren a nivel patológico, es importante estudiar los efectos terapéuticos de un medicamento en distintos tipos de condiciones clínicas netamente circunscritas y basadas en un diagnóstico meticuloso. La extrapolación de los resultados a una afección diferente sólo es admisible si las dos afecciones están muy relacionadas a nivel patológico y clínico. La afirmación según la cual la artritis reumatoide juvenil constituye una indicación para la administración del medicamento debe basarse en estudios realizados con niños que padezcan dicha afección.

6. EFECTOS SECUNDARIOS

Es indispensable un estudio cuidadoso de los efectos adversos (naturaleza, frecuencia y gravedad). Cualquier afirmación según la cual la frecuencia de determinados efectos adversos sería menor que en caso de administración de otros productos del mismo tipo debe corroborarse mediante pruebas adecuadas, obtenidas por medio de la administración del producto a dosis plenamente eficaces. En la apreciación de este elemento se prestará especial atención a la tolerancia gastrointestinal, a los efectos sobre la sangre, la hematopoiesis y la aglutinación de las plaquetas, a las reacciones adversas que se puedan deducir de la farmacología y de la toxicología animal así como a la medida en que las principales reacciones adversas dependen de la dosis administrada.

Es importante conocer las razones que producen interrupciones del tratamiento durante los estudios clínicos, dado que estos elementos pueden dar indicaciones sobre la gravedad de los efectos adversos.

Si los datos farmacológicos y/o toxicológicos permiten suponer que un medicamento es capaz de favorecer o de suprimir la respuesta inmunitaria o de pertubar sensiblemente el sistema inmunitario, es conveniente determinar, con ayuda de dosis terapéuticas, si dichos efectos revisten importancia clínica.

7. INTERACCIONES

Es conveniente investigar, dentro de los ensayos clínicos eventuales interacciones con otros medicamentos prescritos de forma concomitante y de llevar una lista rigurosa de todos los medicamentos administrados de esta forma.

Deberían realizarse estudios específicos sobre las interacciones eventuales con medicamentos determinados que puedan administrarse a la vez, si se tuvieran razones para suponer la existencia de interacciones de este tipo.

ANEXO IX

PRODUCTOS ANTIEPILÉPTICOS/ANTICONVULSIONANTES

1. GENERALIDADES

Las siguientes observaciones se refieren fundamentalmente a la evaluación clínica de los productos farmacéuticos utilizados a largo plazo para tratar los trastornos epilépticos. Es esencial efectuar estudios clínicos a largo plazo, diseñados a tal fin, y presentarlos a la vez que los estudios a corto plazo relativos a ciertos aspectos especiales sobre la eficacia, la tolerancia y la inocuidad. La experiencia adquirida hasta la actualidad demuestra que los fabricantes y los médicos deberían seguir vigilando, independientemente de cualquier obligación legal, este tipo de productos farmacéuticos tras su registro y su comercialización, con el fin de detectar efectos extraños, reacciones nocivas a largo plazo o modificaciones de las propiedades terapéuticas tras un uso prolongado (véanse también las notas explicativas para los medicamentos de largo período de utilización).

2. EXPERIMENTADORES

Aparte de la fase de estudios relativa a la tolerancia, que se desarrollará en fecha próxima, es deseable en general que la evaluación clínica de los productos antiepilépticos sea realizada por clínicos experimentados en el campo de la evaluación médica y del tratamiento de la epilepsia.

3. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Especialmente en las primeras fases de los estudios terapéuticos, se recomienda seleccionar a individuos que padezcan uno o varios tipos de crisis de aspecto bien definido y de frecuencia conocida. Los pacientes seleccionados para los principales estudios terapéuticos deben presentar de preferencia una forma estable de epilepsia y, si ya han tomado productos farmacéuticos, debe conocerse su respuesta terapéutica a la terapia anterior. Algunos estudios deberían incluir también investigaciones sobre el efecto terapéutico en pacientes que presenten diferentes grados de gravedad de epilepsia.

Se admite que, en interés del paciente, los nuevos productos antiepilépticos deban evaluarse en combinación con otros tratamientos farmacéuticos conocidos y este tipo de tratamiento será fundamental generalmente durante las primeras fases de la evaluación. Los pacientes que no estén totalmente controlados respecto a los productos existentes constituyen un importante subgrupo que debe estudiarse con el fin de definir el espectro de actividad del nuevo producto en este caso, es básico que los productos precedentes hayan sido prescritos durante un período suficientemente largo para que su efecto se haya estabilizado. La concentración en la sangre de los productos administrados durante los tratamientos precedentes debe ser conocida y constante, y será objeto de vigilancia continua tras la administración del nuevo compuesto. Cuando se haya determinado el efecto del nuevo compuesto en combinación con otros, será igualmente importante evaluar el efecto del producto cuando se administre por separado. Mientras que normalmente los estudios terapéuticos iniciales se realizarán únicamente con pacientes hospitalizados, es fundamental estudiar igualmente en las últimas fases el efecto y la inocuidad del producto experimental cuando se utiliza con pacientes no hospitalizados, incluyendo los que realizan una actividad cotidiana normal.

4. FARMACOCINÉTICA Y BIODISPONIBILIDAD

Entre los productos antiepilépticos existentes, algunos plantean problemas cinéticos importantes para un control terapéutico (cinética no lineal), alteraciones de los compuestos proteínicos, metabolitos activos, etc.). Así pues, es especialmente necesario un estudio cinético completo para estos productos y debería incluir datos sobre el grado individual de variación de los parámetros cinéticos importantes desde el punto de vista clínico. En consecuencia, hay que presentar datos relativos a estos parámetros para un número adecuado de pacientes. A menudo, estas investigaciones se relacionan estrechamente con las investigaciones sobre las interacciones de los productos (véase más arriba). Los productos antiepilépticos existentes presentan ciertas características (como margen terapéutico estrecho y/o relaciones complejas entre nivel de dosis y nivel en el suero) que plantean problemas de biodisponibilidad.

Si la composición química del nuevo producto es semejante a la de medicamentos existentes, este problema deberá estudiarse con especial atención (véase las notas explicativas sobre la biodisponibilidad).

5. CRITERIOS DE EFICACIA

Es conveniente la observación continua durante los primeros estudios. En esta fase y después, el principal parámetro clínico de eficacia es la disminución de la frecuencia de las crisis. Para evaluar los casos ambulatorios, y en particular los casos de pequeño mal, puede recomendarse el empleo de la telemetría. Los efectos sobre el E.E.G. y sobre el comportamiento deberán registrarse sistemáticamente, al menos en algunos estudios, estén o no en correlación con el poder anticonvulsionante del producto. Después, la disminución de la frecuencia y de la gravedad de las crisis deberá medirse y cuantificarse en condiciones controladas. Se evaluará a la vez la capacidad de adaptación a la vida en sociedad y al trabajo. También debe considerarse como síntoma favorable la disminución de las reacciones adversas. Se recogerán elementos de información sobre los efectos de la administración de más de una dosis y se vigilará la concentración del producto en el suero (véase el punto 7 a continuación).

6. ESTUDIOS COMPARATIVOS

Debería evitarse la utilización de placebo sólo en pacientes que presenten convulsiones, pero debería ser posible (y es válida) la aplicación de comparaciones con placebo para evaluar las ventajas de un nuevo producto asociado a un régimen conocido pero inadecuado. Para evaluar los efectos en otras formas de epilepsia (por ejemplo, pequeño mal) puede estudiarse asimismo un nuevo producto en relación con el placebo. Dado que no es siempre posible la comparación concreta con un placebo, ni normalmente admisible en los casos de epilepsia convulsiva, durante las últimas fases de evaluación se efectuarán ensayos clínicos controlados (aleatorios), durante los cuales el producto se comparará con otros medicamentos o con otras combinaciones de medicamentos utilizados generalmente para combatir las crisis de que se trate.

7. NIVELES EN EL SUERO

La evaluación de la dosis/respuesta (a la vez efectos y efectos secundarios relacionados con la dosis) no debe considerarse completada mientras que no se hayan obtenido datos precisos sobre la gama terapéutico/tóxica del producto, incluyendo los estudios relativos al nivel del suero.

Este último punto es especialmente importante para determinar si, en la práctica, la vigilancia de la concentración sérica es o no juiciosa y recomendable en condiciones terapéuticas.

Si se proponen otros parámetros de control, por ejemplo la concentración del producto en la saliva, se estudiará su importancia y su fiabilidad de forma adecuada.

8. EFECTOS ADVERSOS

Se registrarán cuidadosamente los sucesos que se produzcan durante el tratamiento, teniendo en cuenta especialmente los cambios neurológicos y psicológicos (por ejemplo, los efectos sobre la ideación, la marcha, la palabra, la coordinación, así como el nistagmo o la letargia) y cualquier otro problema que pueda derivar de una utilización prolongada. También será conveniente registrar las observaciones clínicas que resulten de las pruebas adecuadas de laboratorio.

9. INTERACCIONES

No es raro que la farmacoterapia antiepiléptica se obtenga por la combinación de dos o más productos y, por tanto, es particularmente importante que se realicen estudios que permitan detectar las interacciones de los productos importantes desde el punto de vista clínico. Dichos estudios deben versar sobre las combinaciones de productos antiepilépticos que se utilizarán probablemente en la práctica y las combinaciones que parezca que puedan dar lugar a interacciones.

Numerosos productos antiepilépticos existentes (por ejemplo, cinetoína, barbitúricos, carbamazepina) son también muy conocidos por sus interferencias con el metabolismo de otros tipos de productos al implicar una reacción enzimática o una inhibición; por tanto, es conveniente proceder a los estudios necesarios para detectar los efectos de este tipo, sobre todo si el nuevo producto interacciona con medicamentos cuya dosificación es crítica (por ejemplo, los glucósidos cardiotónicos, los anticoagulantes, los contraceptivos orales) o con el alcohol.

10. DURACIÓN DE LOS ENSAYOS

Los principios enunciados en las notas explicativas relativas a los productos de utilización prolongada serán aplicables evidentemente a los productos antiepilépticos/anticonvulsionantes. Deberá disponerse de observaciones bien documentadas relativas a pacientes tratados durante doce meses para la evaluación de la seguridad y de la eficacia de estos medicamentos durante una utilización prolongada. Deberá disponerse de datos relativos a la seguridad que se refieran a un mínimo de 100 pacientes.

11. DECLARACIONES ESPECIALES

A veces se afirma respecto a nuevos productos antiepilépticos que presentan propiedades especiales, por ejemplo, efectos psicoestimulantes. La base de estas afirmaciones debe establecerse durante ensayos clínicos controlados, especialmente diseñados a tal fin.

12. ASOCIACIONES FIJAS

Algunos pacientes epilépticos son tratados sirviéndose de dos o más anticonvulsionantes. Sin embargo, es muy importante en estos casos proceder a un ajuste individual de la dosis para cada producto en razón de las variaciones individuales de las curvas dosis/respuesta, de la cinética variable y del margen terapéutico a veces estrecho. Salvo razón especial, las asociaciones fijas de productos utilizadas para los trastornos convulsivos son generalmente poco deseables y no deberían admitirse a menos que una experiencia práctica profunda obtenida durante varios años haya indicado que una mezcla particular es realmente válida y es bien tolerada en la práctica (véanse las Notas explicativas sobre las asociaciones medicamentosas especializadas).

13. NIÑOS

Con arreglo al último apartado del Capítulo III de la tercera parte de la Directiva 75/318/CEE, un medicamento antiepiléptico puede administrarse raramente sin restricciones a los niños antes de que se haya obtenido una experiencia suficiente con diversos grupos y tipos de pacientes (por ejemplo, los espasmos infantiles, las crisis acinéticas), con el fin de determinar su dosificación, su concentración en el suero y su eficacia. A ser posible, se establecerán estudios a largo plazo para detectar cualquier efecto posible sobre el aprendizaje, la inteligencia, el crecimiento y la pubertad. Como se indica en el punto 1, del presente Anexo, es posible que dichos estudios deban realizarse tras la comercialización.

ANEXO X

ESTUDIO DE LA BIODISPONIBILIDAD

1. OBSERVACIONES GENERALES

Los estudios de biodisponibilidad evalúan las características *in vivo* de las diferentes formas de administración. Exigen generalmente un conocimiento de la farmacocinética del medicamento. En líneas generales, existen dos tipos de estudios de biodisponibilidad:

a) los estudios realizados durante la puesta a punto de un nuevo producto,

b) las comparaciones entre las presentaciones existentes y nuevas.

Se observará que la Directiva 75/318/CEE, aunque refiriéndose, tanto en la sección farmacológica (Sección G del Capítulo 1 de la segunda parte) como en la sección clínica (punto 2 A, apartado 1 c del Capítulo II de la tercera parte), a la necesidad de estudios farmacocinéticos, no plantea ninguna exigencia respecto al estudio de la biodisponibilidad. Este silencio está relacionado con el hecho de que cuando un producto farmacéutico se ha sometido a los diferentes estudios farmacológicos, farmacocinéticos y terapéuticos especificados en dicha Directiva los informes elaborados con arreglo a estos estudios contiene en general datos precisos sobre la absorción y el destino del medicamento que permiten deducir conclusiones claras respecto al carácter adecuado y seguro de la biodisponibilidad de dicho medicamento en la forma bajo la que debe comercializarse. Sin embargo, en algunos casos específicos, la cuestión de la biodisponibilidad tiene una importancia particular y puede ser que tenga que estudiarse de forma más exhaustiva y más explícita. En las presentes notas explicativas citamos algunos de estos casos.

Hay que observar que algunas cuestiones generalmente consideradas como aspectos de la biodisponibilidad se refieren en realidad a la farmacocinética; para estas cuestiones nos referiremos a las notas explicativas sobre los estudios de farmacocinética humana.

2. DEFINICIONES

En el caso presente, se entiende por biodisponibilidad la velocidad y las proporciones en que un componente activo o una fracción terapéutica acceden al lugar donde deben actuar cuando el medicamento se administra bajo una forma farmacéutica particular. La biodisponibilidad es una característica de esta forma, pero no es necesariamente paralela a los efectos farmacológicos o terapéuticos particulares. La biodisponibilidad se determina generalmente por la tasa y la velocidad de absorción de un medicamento a partir de su forma farmacéutica, pero puede haber otros parámetros importantes como el metabolismo en el primer paso. Puede ser conveniente distinguir entre la biodisponibilidad «absoluta» de una forma farmacéutica dada respecto a la obtenida por administración por vía intravenosa (100 %) y la biodisponibilidad «relativa» respecto a otra forma administrada de forma diferente a la vía intravenosa (por ejemplo, comprimidos/cápsulas). Es evidente que la concentración en el lugar de acción puede medirse directamente en muy pocas ocasiones y que deben utilizarse con frecuencia parámetros indirectos (véase el apartado «parámetros»).

3. PARÁMETROS

Los problemas de biodisponibilidad se plantean lo más frecuentemente para productos administrados por vía oral y las presentes Notas explicativas se han elaborado teniendo ésto en cuenta. En principio, lo que da la mejor indicación de la biodisponibilidad de estos productos es la curva de las concentraciones sanguíneas del componente activo de su fracción activa o de sus metabolitos activos en función del tiempo, curva que ilustra normalmente la concentración obtenida a nivel de lugar de acción. Sin embargo, la administración por otras vías plantea a veces problemas análogos, que exigen un enfoque comparable (aunque diferente). El estudio de las concentraciones sanguíneas no puede realizarse siempre y tampoco informa siempre directamente sobre los efectos de un medicamento: en tales casos, puede admitirse, y a veces es más realista, medir otras concentraciones (por ejemplo, en la orina) o medir efectos farmacológicos o la eficacia terapéutica con ayuda de métodos sensibles y reproducibles.

No parece conveniente establecer aquí normas metodológicas precisas para el estudio de la biodisponibilidad, pero pueden hacerse algunas observaciones generales:

a) La absorción de un medicamento en diferentes sujetos puede verse influida por factores de orden genético, por el medio ambiente, por el régimen alimentario y por factores nutricionales, así como por la edad y por una exposición anterior al mismo medicamento; para eliminar o al menos minimizar estos factores independientes de las presentaciones, es necesario efectuar

estudios comparativos en condiciones bien determinadas y controladas. Estos estudios se realizan generalmente de forma cruzada, lo que exige menos sujetos que los estudios paralelos. El método que utiliza medicamentos marcados por isótopos estables y medicamentos no marcados permite la administración simultánea por diferentes vías y simplifica el protocolo en consecuencia.

b) Paralelamente a la biodisponibilidad, que se estudia normalmente en ayunas, a veces es útil estudiar la genética de un medicamento para determinar su destino en sujetos no en ayunas, lo que corresponde a las condiciones frecuentas del empleo del medicamento en la práctica.

4. SOLICITUDES ACOMPAÑADAS DE UN EXPEDIENTE CLÍNICO COMPLETO

En el caso de medicamentos a base de nuevas sustancias clínicas y en el caso de nuevas formas farmacéuticas de sustancias conocidas, puede suponerse que se presentará toda la documentación especificada en la Directiva 75/318/CEE. Incluso si esta documentación contiene todos los datos que como se ha indicado posteriormente, permiten extraer conclusiones respecto a la biodisponibilidad a partir de la forma farmacéutica final, es probable que sea necesario un estudio más explícito y más exhaustivo de la biodisponibilidad en situaciones como las siguientes:

a) si se han obtenido resultados muy variables en estudios realizados con animales o con hombres y si existe la posibilidad de que esta variación se deba a un efecto especialmente marcado del modo de preparación farmacéutico sobre la absorción,

b) si es especialmente importante garantizar una dosificación exacta, por ejemplo, por que la curva de reacción en función de la dosis presenta una fuerte pendiente o que el margen entre dosis terapéutica o dosis tóxica es estrecho y/o que el paciente corre peligro en caso de ineficacia,

c) si la sustancia está estrechamente relacionada a una sustancia conocida por plantear problemas de biodisponibilidad,

d) si las propiedades físico-químicas o farmacocinéticas de un medicamento son tales que cualquier modificación posterior de la fórmula o del modo de preparación farmacéutico es capaz de modificar la biodisponibilidad,

e) si el procedimiento farmacéutico utilizado es de uso poco corriente o de naturaleza tal que es difícil establecer la constancia de la biodisponibilidad, lo que puede suceder especialmente en el caso de los comprimidos con revestimiento protector, para formas farmacéuticas de liberación retardada o para medicamentos en los que el principio activo no constituye más que una parte muy pequeña del conjunto de la fórmula,

f) si el producto contiene varios componentes activos, siempre que haya consideraciones teóricas o experimentales por las que se tema que alguno de ellos pueda aumentar o disminuir la biodisponibilidad del o de los otros.

5. SOLICITUDES NO ACOMPAÑADAS DE UN EXPEDIENTE COMPLETO

Algunas solicitudes se refieren a nuevas especialidades de composicón análoga, o incluso indéntica, a especialidades existentes. Otras se refieren a modificaciones aportadas a productos existentes. Es evidente que en estos casos no es necesario repetir todos los estudios efectuados sobre la especialidad inicial. La cuestión esencial que se plantea es saber si la fórmula antigua y la nueva son bioequivalentes (véase el apéndice) o si las diferencias de biodisponibilidad que presentan pueden provocar una modificación importante de la eficacia y/o de la seguridad.

Los principios que deben aplicarse son los siguientes:

a) Si se trata de una modificación importante respecto a la fórmula inicial, si se trata de un fabricante diferente o si se sabe que el medicamento presenta problemas como los citados en el título «solicitudes acompañadas de un expediente clínico completo», será necesario realizar estudios de biodisponibilidad adecuados a nivel clínico y estadístico y con inlcusión de una comparación directa de las dos fórmulas en el hombre para obtener conclusiones.

b) En los demás casos en que sólo se trate de aportar una modificación muy ligera a un producto existente, por ejemplo, cambiar de colorante, es conveniente proceder *in vitro* a una comparación directa entre la antigua fórmula y la nueva, desde el punto de vista por ejemplo del aspecto de la curva de disolución en función del tiempo o de la liberación del compuesto activo.

6. CASOS EN QUE NO ES NECESARIO UN ESTUDIO DE LA BIODISPONIBILIDAD

En general no es necesario un estudio de la biodisponibilidad en los casos siguientes:

a) si el medicamento sólo se destina a la administración por vía intravenosa,

b) si el medicamento se destina a un uso terapéutico local (lo que no excluye a priori la necesidad de estudiar su paso a la circulación general),

c) si el medicamento es un preparado oral que no está destinado a absorberse (lo que no excluye a priori la necesidad de estudiar su paso a la circulación general),

d) si el medicamento sólo difiere por la cantidad de principio activo que contiene de otro medicamento que tenga la misma forma farmacéutica, que contenga la misma proporción de componente activo y excipientes y que es producido por el mismo fabricante, siempre que se haya demostrado la biodisponibilidad de este otro medicamento y que los dos productos satisfagan un ensayo de disolución *in vitro*,

e) si, aunque se haya modificado su fórmula, el medicamento sigue siendo idéntico (salvo en lo relativo al colorante, el edulcorante o el agente conservador) al medicamento preparado anteriormente por el mismo fabricante, siempre que se conozca la biodisponibilidad de este último y que las dos variantes satisfagan un ensayo de disolución *in vitro*.

Apéndice

Definición de la bioequivalencia de la FDA

(Federal Register, vol. 42 n° 5, 7 de enero de 1977)

Se entiende por «productos farmacéuticos bioequivalentes» los equivalentes farmacéuticos o los productos farmacéuticos de sustitución cuya velocidad y tasas de absorción no muestren diferencias importantes cuando se administran a la misma dosis molar de la fracción terapéutica en condiciones experimentales análogas, sea por administración única o sea por administración múltiple. Algunos equivalentes farmacéuticos o productos farmacéuticos de sustitución pueden ser equivalentes desde el punto de vista de su tasa de absorción y no de su velocidad de absorción y, sin embargo, pueden considerarse bioequivalentes porque estas diferencias de la velocidad de absorción son intencionales y se indican en el etiquetado, no afectan esencialmente a las concentraciones efectivas del medicamento en el cuerpo cuando se utiliza regularmente o se consideran insignificantes a nivel médico en el caso del producto farmacéutico particular de que se trate.

ANEXO XI

ESTUDIO CLÍNICO DE LOS MEDICAMENTOS DESTINADOS AL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ARTERIALES PERIFÉRICAS CRÓNICAS

1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos que influyen en la hemodinamia periférica, mediante una acción sobre la pared vascular, la sangre en sí misma o de otras maneras, se comercializan generalmente para tratar la claudicación intermitente, el dolor durante el reposo o los síntomas relacionados con los espasmos vasculares. Se discute el valor de los medicamentos existentes en este campo y es contestable la fiabilidad o la conveniencia de muchos de los estudios clínicos efectuados con estos productos.

2. PRINCIPIOS GENERALES

La sección clínica de los informes relativos a los medicamentos de este tipo debe responder a las normas que se consideran generalmente aplicables para una investigación válida.

En particular:

a) Las indicaciones dadas deberían basarse en estudios que demuestren, de forma directa, la existencia de un efecto clínicamente pertinente y estadísticamente significativo sobre la sintomatología del paciente o sobre la evolución de la enfermedad, y no únicamente sobre las observaciones farmacodinámicas o los datos de laboratorio.

b) Los resultados relativos a entidades patológicas específicas, a tipos de pacientes o a formas de administración, no deberían extrapolarse sin justificación a otras situaciones.

c) A ser posible, hay que consignar las razones por las que los pacientes no han podido seguir el estudio durante toda su duración.

d) Hay que dedicar cierta atención a la seguridad y a la eficacia a largo plazo de estos medicamentos, así como a cualquier efecto que pueda ocurrir después de su supresión.

3. RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS

Al planificar y analizar los estudios clínicos que deben formar parte de una solicitud, los solicitantes deben prestar atención a los puntos siguientes. Se citan en relación, en primer lugar, con los estudios relativos a la claudicación intermitente, pero otros puntos pueden aplicar igualmente al estudio de otros síndromes isquémicos periféricos.

a) **Determinación de los pacientes**

Para efectuar una comparación válida y para constituir subgrupos homogéneos con el fin del análisis, es de importancia vital caracterizar a los pacientes, en el momento de la admisión, desde el punto de vista de algunas variables, en particular:

i) naturaleza, localización y amplitud de las molestias vasculares periféricas que deben determinarse de la forma más objetiva posible. La angiografía, utilizada frecuentemente con estos pacientes, será muy eficaz a este respecto;

ii) duración y gravedad de los síntomas clínicos. En los estudios relativos a los miembros inferiores, sólo se admitirán a las pruebas los pacientes que sufran disminución pronunciada de la aptitud de marcha;

iii) hábitos alimentarios y peso corporal;

iv) consumo de alcohol y de tabaco;

v) utilización de otros medicamentos;

vi) existencia de otra enfermedad (por ejemplo, diabetes, hipertensión);

vii) grado habitual de actividad física.

Hay que consignar las modificaciones durante el estudio relativas a los puntos iii), iv), v), vi) y vii).

b) **Utilización de los controles**

Dado que los síntomas relacionados con la isquemia periférica pueden cambiar espontáneamente y depende en gran medida de factores como el ejercicio físico y otros hábitos de vida, etc., los pacientes tratados deben compararse a un grupo testigo de la misma edad. Como está muy discutido el valor de todos los medicamentos actuales en este campo, no puede proponerse ningún compuesto de referencia válido; dicho en otras palabras, actualmente la comparación debería realizarse con un placebo.

c) **Selección de los pacientes**

Se elegirán pacientes ambulantes activos que padezcan claudicación intermitente estable y generalmente en una fase no avanzada de la enfermedad arterial crónica. En el presente documento, la estabilidad implica que no se han observado variaciones importantes en la gravedad de los síntomas durante un período anterior de tres meses.

Es necesario un largo período de observación para caracterizar las variaciones de los síntomas y para que los pacientes puedan llegar a la estabilidad en condiciones generales como el ejercicio físico, la limitación del consumo del tabaco y del alcohol, un régimen alimentario adecuado y el tratamiento de las enfermedades concomitantes. Estas condiciones deben mantenerse de la forma más constante posible durante toda la duración del ensayo.

Antes de que comience el estudio efectivo, a los pacientes considerados estables en las condiciones antes mencionadas se les administrará un placebo durante un período inicial para que se compruebe su estabilidad y se evalúe su nivel de referencia de partida. Durante este período de pretratamiento, deberán realizarse ensayos de ejercicio físico normalizados adecuados de vez en cuando (por ejemplo, cada dos semanas) hasta que se obtengan resultados suficientemente reproducibles. La experiencia demuestra que frecuentemente es suficiente a tal fin un período de cuatro a seis semanas.

Tras este período inicial debe procederse a una distribución aleatoria de los pacientes entre los grupos a los que se administrará el medicamento o el placebo.

d) **Parámetros**

Los parámetros más importantes son los que reflejan la medida del efecto clínico afirmado.

Cualquier efecto reivindicado relativo a la claudicación intermitente deberá estudiarse con ensayos de tolerancia al ejercicio normalizado, por ejemplo mediante una cinta rodante *(treadmil)*. Los ensayos de este tipo deberán realizarse en condiciones de temperatura controlada y con un período prolongado de aclimatación. Estos estudios podrán completarse mediante la anotación de la evaluación de la mejora por el paciente mismo.

Mientras que los medicamentos desarrollados en este campo pueden afectar al resultado de distintos tipos de estudios puramente objetivos (por ejemplo, oclusión venosa, letismografía, aclaramiento de xenón para la medida del flujo sanguíneo en el músculo, medida Doppler de la presión sanguínea, oscilometría, calorimetría, p 02 muscular), parece que no existe por el momento ningún método que sea totalmente fiable y que corresponda a los efectos clínicamente deseados. Tales métodos pueden ser de cierto valor para el análisis de los productos nuevos; pero si un solicitante desea afirmar que una técnica de este tipo demuestra la utilidad clínica de un producto, tendrá que probar esta afirmación.

e) **Estudios comparativos**

i) Para tener en cuenta las variaciones espontáneas durante la enfermedad y detectar el desarrollo eventual de tolerancia, así como ciertos efectos adversos diferidos, la fase «doble ciego» del tratamiento deberá desarrollarse durante períodos prolongados (de seis a doce meses).

ii) La inclusión de los pacientes deberá tener en cuenta la influencia de las estaciones sobre la evolución de estas molestias y la aparición de efectos adversos.

iii) Será necesario tener en cuenta cualquier suceso pertinente que ocurra tras la supresión de tratamiento durante el ensayo o tras el ensayo.

f) **Análisis de los resultados**

Sólo con muchas dificultades pueden ampliarse los efectos clínicos registrados a todos los tipos de pacientes; será necesario, en beneficio de la claridad, analizar los resultados obtenidos en subgrupos predeterminados [véase el punto a)].

ANEXO XII

ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS EN EL HOMBRE

GENERALIDADES

El fin de las presentes notas explicativas es guiar y ayudar a los solicitantes en la interpretación de los estudios farmacocinéticos, preclínicos y clínicos, de un nuevo medicamento, independientemente de la naturaleza, el modo de acción o forma de administración.

Estas notas, que deben entenderse con arreglo a las Normas y Protocolos (Directiva 75/318/CEE), se destinan simplemente a ayudar a los solicitantes en la interpretación de dichos textos, habida cuenta de los problemas específicos planteados por los estudios de farmacocinética que se refieren especialmente al metabolismo de los medicamentos en voluntarios sanos y en pacientes.

Estas notas sólo tratan de principios generales. Todos los puntos enunciados no se aplican necesariamente a cada sustancia; en consecuencia, cada estudio debe planearse y diseñarse en función de las propiedades e indicaciones del medicamento considerado.

A ser posible, debe estudiarse la relación entre dosis, concentraciones plasmáticas y efectos terapéuticos o tóxicos. De forma general, son necesarios los estudios farmacocinéticos para administrar los medicamentos en las mejores condiciones de eficacia y de seguridad. Son indispensables para establecer planes de tratamiento, para determinar si estos planes son aplicables a pacientes particulares y, en su caso, para modificar la posología. Esto se puede aplicar en particular a los medicamentos de espectro terapéutico estrecho, así como a los medicamentos para los cuales se puede demostrar, o al menos se puede prever, la existencia de una estrecha relación entre las concentraciones plasmáticas y los efectos terapéuticos y/o tóxicos.

En algunos casos pueden anularse o limitarse las posibilidades de realizar estudios farmacocinéticos, bien porque su ejecución plantee dificultades insalvables, o bien porque implique riesgos para los sujetos; en estos casos, la utilización del medicamento se basa total o parcialmente en estudios farmacodinámicos y clínicos.

Las presentes notas están subdivididas en dos secciones:

I. Factores farmacocinéticos que deben estudiarse,

esta sección trata de:

1) la absorción,

2) la distribución,

3) la eliminación,

así como las interacciones y reacciones adversas.

II. Metodología y condiciones del estudio,

esta sección trata de los aspectos siguientes:

1) selección de las condiciones de administración (vía, dosis, intervalos entre las dosis),

2) selección de los sujetos (voluntarios sanos, pacientes con trastornos que puedan tratarse por el medicamento considerado, pacientes que presenten riesgos de interferencias),

3) selecciones metodológicas: toma de muestras y análisis, tratamiento de los datos y estadística.

I. FACTORES FARMACOCINÉTICOS QUE SE DEBEN ESTUDIAR

1. **Absorción**

Deben conocerse la *velocidad* y la *tasa* de absorción del principio activo o de la fracción terapéutica.

Deben presentarse los datos relativos a la *biodisponibilidad* mencionados en las notas explicativas de la CEE relativas al estudio de la biodisponibilidad.

a) *Substancias destinadas a producir efectos sistémicos*

Independientemente de la vía de administración (bucal, sublingual, parenteral, rectal, percutánea, transalveolar, etc.), hay que presentar datos obtenidos directa o indirectamente sobre la tasa de absorción y, a ser posible, hay que establecer la comparación con una dosis intravenosa. Es preferible presentar un análisis farmacocinético preciso de todo el perfil plasmático, incluyendo la absorción, la distribución y la eliminación, ya que estas diferentes etapas pueden estar relacionadas en gran proporción. Esto es válido en particular para las formas farmacéuticas especiales a las que se atribuye un efecto de retardo del principio activo o una duración de acción prolongada. A falta de tal análisis, es conveniente proporcionar al menos los datos relativos a la concentración máxima del medicamento (C max), el plazo en que se consigue (t max) y el área situada bajo la curva de concentración en función del tiempo (AUC).

Si hay motivo para temer que la absorción sea modificada sensiblemente por ciertos factores fisiológicos, como la presencia del bolo alimentario o de ciertos alimentos (por ejemplo, productos lácteos) en el estómago, o patológicos como ciertos trastornos funcionales o anatómicos del tracto gastro-intestinal, deberán realizarse estudios farmacocinéticos distintos con voluntarios o pacientes seleccionados de forma adecuada.

b) *Substancias no destinadas a producir efectos sistémicos*

En el caso de medicamentos con una fuerte actividad intrínseca (por ejemplo, en el caso de corticosteroides tópicos o ciertos aerosoles para enfermedades respiratorias), a menudo es conveniente estudiar el paso a la circulación, ya que pueden producirse efectos sistémicos pronunciados. Lo mismo se puede decir de la aplicación tópica de medicamentos en pacientes que sufren trastornos a nivel de la piel o de las membranas mucosas. Así pues, es conveniente presentar datos sobre los efectos sistémicos o, si no, datos farmacocinéticos obtenidos directamente.

2. **Distribución**

Es conveniente presentar datos para análisis matemáticos adecuados (análisis o modelos descriptivos y/o interpretativos), incluyendo datos sobre los parámetros independientes de los modelos.

El porcentaje y las características de fijación sobre las proteínas plasmáticas deben establecerse con ayudas de métodos adecuados, *in vivo* o *in vitro*. Si los medicamentos o sus metabolitos activos presentan gran afinidad por las proteínas plasmáticas, deben estudiarse los factores capaces de alterar la fijación sobre las proteínas y, en consecuencia, de alterar la respuesta terapéutica. También debe conocerse la fijación sobre los glóbulos rojos y otros componentes de la sangre.

Ciertos estados patológicos pueden modificar sensiblemente el esquema de distribución de un medicamento. Si estas modificaciones (por ejemplo, reducción del volumen de distribución en caso de insuficiencia renal, modificaciones de la tasa de penetración de los antibióticos en el líquido cerebroespinal en caso de meningitis, modificación de las concentraciones de las diferentes proteínas sobre las que se fija un medicamento, etc.) pueden llevar a modificar la posología o las indicaciones, deberán estudiarse en pacientes seleccionados de forma adecuada.

En su caso, deberá estudiarse la distribución en fluidos orgánicos accesibles (líquido cerebroespinal, sinovial).

Las concentraciones tisulares reales se pueden medir raramente; sin embargo, si se pudieran medir, deberían presentarse ya que son especialmente útiles, e incluso necesarias, para resolver problemas importantes de eficacia o de seguridad.

3. **Eliminación**

La velocidad de eliminación del precursor (por ejemplo, aclaramiento corporal total, período de eliminación) debe estudiarse en voluntarios que posean mecanismos de eliminación normales y también, a ser posible, en pacientes que presenten trastornos funcionales de dichos mecanismos de eliminación. Deben conocerse las principales vías de eliminación y su importancia relativa en la eliminación total.

a) *Metabolismo*

Con algunas excepciones, los medicamentos, en una proporción mayor o menor, están sometidos en el organismo humano a una degradación metabólica. Los estudios farmacocinéticos deben indicar si la velocidad de biotransformación puede modificarse sensiblemente en caso de deficiencia enzimática genética o si, en los límites de las dosis normalmente administradas, puede haber saturación del metabolismo, lo que induciría una cinética no lineal. La posibilidad de una inducción enzimática debe estudiarse también tras la administración de dosis múltiples. Si la parte del aclaramiento metabólico en el aclaramiento sistémico es relativamente importante, deberán estudiarse las principales vías del metabolismo. Cualquier índice de formación de metabolitos formacológicamente activos (cuya actividad puede diferir de la del medicamento precursor a nivel cualitativo) exige su verificación y si se tienen razones para pensar que estos metabolitos contribuyen en proporciones importantes a la actividad terapéutica y/o a reacciones adversas en el hombre, será conveniente estudiarlas con modelos animales elegidos adecuadamente o, en caso necesario, en el hombre, dentro de estudios clínico-farmacológicos adecuados. Deben conocerse los datos farmacocinéticos relativos a estos metabolitos, al ritmo de su formación y de su eliminación y sus características de distribución y de aclaramiento.

b) *Excreción*

La excreción urinaria debe definirse mediante parámetros como los siguientes:

— total acumulado de las cantidades del medicamento no metabolizado y metabolizado encontradas en la orina tras la absorción de una dosis única,

— aclaramiento renal del medicamento.

Deben determinarse el período de excreción y la amplitud de las variaciones interindividuales. En el caso de medicamentos que se caractericen por un aclaramiento renal elevado o formen una cantidad significativa de metabolitos farmacológicamente activos caracterizados por una preponderancia de aclaramiento renal y que se puedan administrar a pacientes que sufran insuficiencia renal, deberán examinarse, a ser posible, las características de eliminación y de acumulación en pacientes que presenten grados diversos de reducción de la velocidad de filtración glomerular. Deben presentarse datos cuantitativos suplementarios sobre la relación entre la constante de velocidad de eliminación y la velocidad de filtración glomerular, a menos que se demuestre que estos datos pueden deducirse de las medidas hechas de la fracción de la dosis absorbida que se excreta sin transformar en la orina de pacientes o de voluntarios sanos que no presenten anomalías de la función renal.

Si el aclaramiento renal representa una proporción importante del aclaramiento sistémico (por ejemplo, más del 30 %), es conveniente examinar si hay secreción y/o reabsorción tubulares y si la secreción depende del pH. Hay que estudiar otras vías de excreción (por la bilis, la leche) siempre que presenten interés en el contexto de la solicitud (es decir, si el solicitante alega una duración de acción prolongada en razón de la recirculación enterohepática).

4. **Interacciones y recciones indeseables**

Pueden producirse interacciones farmacocinéticas durante la fase de absorción, así como durante la de distribución y eliminación. Si se sospecha la producción de estas interacciones a partir de datos en animales, establecidos a partir de las propiedades físico-químicas o farmacológicas del medicamento o de compuestos análogos (fijación en proteínas, inducción enzimática) u observados durante estudios preclínicos y clínicos, deberán medirse las modificaciones farmacocinéticas que son atribuibles a ellas (en particular en el caso de hipoglucemiantes o de anticoagulantes orales) y, a ser posible, deberán dilucidarse los mecanismos correspondientes (por ejemplo, inducción enzimática, competencia por los lugares de eliminación renal, etc.).

Ciertos tipos de reacciones adversas se deben a variaciones farmacocinéticas de origen genético poco corrientes; ciertamente, sólo en raras ocasiones es posible realizar un estudio prospectivo de estos comportamientos aberrantes, pero no debe ahorrase ningún esfuerzo para dilucidar su o sus mecanismos farmacocinéticos si existen motivos para pensar que la reacción adversa es provocada por modificaciones de la farmacocinética del medicamento.

II. METODOLOGÍA Y CONDICIONES DEL ESTUDIO

1. **Condiciones de administración**

Hay que realizar estudios sobre la base de dosis tanto únicas como múltiples administradas en los límites de la gama y de los intervalos de dosis recomendada.

Los estudios realizados a base de dosis múltiples deben prolongarse suficientemente, en la medida de lo posible, para que se puedan establecer las concentraciones del medicamento en estado estacionario y, en los niveles de estado estacionario, se pueda determinar la relación dosis/concentraciones y la variabilidad de las concentraciones. La cinética de la acumulación

del medicamento, establecida a partir de las constantes cinéticas obtenidas de estudios relativos a dosis únicas, debe verificarse experimentalmente: un mismo estudio debe referirse a diferentes dosis si se quiere determinar el efecto de la dosis y saber si hay paso de la linealidad a la no-linealidad a los niveles de dosis utilizados normalmente. Tras la interrupción de un tratamiento prolongado, debe estudiarse la posibilidad de una dismunición terminal muy lenta de las concentraciones plasmáticas, que puede reflejar la existencia de un compartimento profundo. Así se podría explicar la divergencia entre la acción prolongada de la sustancia y el período de eliminación aparentemente corto medido tras la administración de una dosis única.

Aunque estos principios deben seguirse normalmente de forma rigurosa, es necesario reconocer que no siempre es posible.

2. **Sujetos**

a) *Estudios preliminares*

Generalmente se realizan unos primeros estudios con un número limitado de voluntarios adultos sanos, en ayunas y situados en condiciones muy definidas. Cuando la sustancia implica un riesgo demasiado grave para voluntarios sanos (por ejemplo, citostáticos), estos estdios se realizan con pacientes que sufren enfermedades para las que se considera indicado el medicamento.

b) *Estudios complementarios en pacientes*

Hay que realizar estudios complementarios con pacientes que sufren enfermedades para las que el medicamento se considera indicado. A ser posible, debe estudiarse la realción entre dosis, concentración plasmática y efecto terapéutico. Es conveniente en especial verificar que el comportamiento farmacocinético del medicamento en los pacientes corresponde a su comportamiento farmacocinético en los sujetos sanos. Solamente es necesario repetir la serie completa de estudios cinéticos con los pacientes si los estudios indican que en este grupo la farmacocinética no es la misma que con los voluntarios sanos.

c) *Ilfluencia de diversos estados fisiopatológicos*

Es muy útil conocer la cinética de los medicamentos en muchas situaciones fisiopatológicas, pero es evidente que este conocimiento exige numerosos estudios largos y costosos, que no pueden realizarse siempre antes de la obtención de la autorización.

De todas formas, parece suficiente exigir antes de la comercialización sólo los estudios que parezcan necesarios para determinar las propiedades, indicaciones, contraindicaciones, vías de eliminación y modalidades de administración del medicamento para definir los ajustes necesarios de la posología que no puedan calcularse a partir de los parámetros farmacocinéticos determinados en voluntarios bajo condiciones normalizadas y con pacientes que no presenten trastornos funcionales de los sistemas de absorción, de distribución o de eliminación.

Habida cuenta de las indicaciones del medicamento, puede ser necesario estudiar la cinética en el lactante, el niño y la persona de edad avanzada. En el caso de medicamentos orales, es importante estudiar los efectos de la alimentación sobre la absorción. Pueden interferir otros factores, como el peso corporal, momento del día, medio ambiente, diferencias genéticas, alcohol, tabaquismo, medicación concomitante, sexo, y si hay razones particulares para pensar que estos factores pueden influir sensiblemente en los resultados y en la interpretación de estudios clínicos posteriores, debe ampliarse en consecuencia el alcance de los estudios cinéticos.

3. **Metodología**

El análisis farmacocinético no puede ser mejor que se los datos experimentales que se utilizan. También es conveniente aplicar los siguientes principios:

a) *Toma de muestras*

El número de muestras de sangre debe ser suficientemente grande y el horario de las tomas debe establecerse de manera que permita una determinación adecuada de las fases de absorción y/o de distribución o de eliminación. La determinación de las concentraciones plasmáticas durante la fase que sigue a la absorción, a ser posible, debe cubrir al menos dos o tres semividas, de forma que se evite la confusión entre los períodos de distribución y de eliminación. Si se tiene la mínima sospecha de una semivida terminal muy larga las concentraciones plasmáticas deben seguirse durante mucho más tiempo. En caso de detección en la orina, deben tomarse muestras de orina hasta que deje de haber excreción detectable del medicamento precursor o de los metabolitos.

b) *Estabilidad*

La estabilidad de la sustancia durante la toma de las muestras y el almacenamiento exige gran atención.

c) *Métodos de análisis*

Hay que mencionar la especificidad, la presición (sensibilidad y reproducibilidad) y la exactitud (especialmente respecto a la tasa de recuperación) de los métodos. Tanto por consideraciones de seguridad como por razones técnicas, frecuentemente son preferibles los métodos de análisis fríos a los métodos de marcado radioactivo. Si se utilizan isótopos, la dosis de marcador debe combinarse siempre a una cantidad de medicamento no marcado en los límites de la gama de dosis terapéuticas. Sin embargo, en la mayoría de los casos es necesario poner a punto métodos «fríos» adecuados para separar y determinar cuantitativamente los metabolitos y el precursor.

d) *Interpretación de los datos*

Hay que precisar los métodos matemáticos utilizados (representación gráfica, análisis por ordenador, fórmulas farmacocinéticas), incluyendo los límites de confianza.

e) *Presentación y evaluación de los resultados*

Para hacer la síntesis de los datos obtenidos con varios sujetos, suele ser preferible comenzar por el análisis de los datos individuales y hacer a continuación la media de las constantes farmacocinéticas obtenidas de esta forma.

Hay que realizar un anális estadístico de los datos y una estimación de las variaciones interindividuales e intraindividuales cuando los estudios se refieren a un número suficientemente importante de sujetos.

ANEXO XIII

MEDICAMENTOS ANTIANGINOSOS

1. GENERALIDADES

El objeto de estas notas es orientar las investigaciones clínicas emprendidas con el objeto de determinar la eficacia de los medicamentos en la prevención de las crisis de angina de pecho, sea cual sea la naturaleza y el modo de acción o forma de administración de dichos medicamentos.

Estas notas son inseparables de las Normas y Protocolos (Directiva 75/318/CEE), y no pretenden sino ayudar a los interesados a interpretar estas últimas en el caso de los problemas específicos que presentan los medicamentos antianginosos.

Conviene estudiar el perfil clínico de este tipo de medicamento, ya sea en una situación de crisis aguda — provocando experimentalmente crisis de angina — ya sea en las condiciones de utilización normales. En ambos casos, sólo se obtendrán informaciones válidas si se tiene suficientemente en cuenta ciertos factores, como el marcado efecto placebo en caso de angina de pecho, una diversidad considerable en lo que respecta a la naturaleza y la gravedad de los síntomas, y el carácter subjetivo de las sensaciones de «dolor pectoral». En el curso de cada una de las fases del estudio, convendrá tener en cuenta la posibilidad de una agravación eventual de los síntomas, por la supresión repentina de un medicamento eficaz. Cuando el mecanismo de acción parezca nuevo, se dedicará a el un examen especialmente meticuloso. A este respecto, será útil sobre todo efectuar estudios completos de la cinética.

Deberá establecerse una diferenciación clara entre la angina de esfuerzo y la angina espontánea (angina en reposo). Los mecanismos pueden ser diferentes en cada uno de estos casos, lo que explica que se imponga la necesidad de un examen separado.

2. ANGINA DE ESFUERZO

La angina de esfuerzo se caracteriza por episodios transitorios de dolor pectoral precipitados por el ejercicio físico o por otras situaciones, que se traducen en un aumento de la demanda de oxígeno por el miocardio.

2.1. **Definición y selección de pacientes**

Los pacientes susceptibles de ser elegidos para una u otra fase de estos estudios deben sufrir insuficiencia coronaria, asociada o no a dolores anginosos, así como modificaciones isquémicas reproducibles y apreciables en los controles hechos durante el transcurso de los ejercicios.

a) Para cada fase de pruebas clínicas (véase 5: estudios *in situ*), los pacientes deberán sufrir angina de esfuerzo estable: su estado deberá ser aproximadamente estable, lo que quiere decir que durante un período mínimo de un mes [1], no debe registrarse ni agravamiento ni mejoría neta. Es importante conocer con precisión la gravedad del estado. Dado que la angina de esfuerzo va vinculada a una oclusión permanente de la arteria coronaria, tiene interés considerable la arteriografía selectiva de dicha arteria, que se practica frecuentemente en este tipo de pacientes.

   Deberán ser excluidos de los ensayos los pacientes que sufran anomalías del ECG en reposo — cualquiera que sea su origen — que dificulten la interpretación de los cambios del segmento ST-T. Deberán anotarse cuidadosamente los factores de riesgo tales como el consumo de tabaco, la hipertensión o la hipercolesterolemia, así como la administración de antianginosos u otros medicamentos. Se anotarán igualmente otros aspectos del estilo de vida que puedan tener incidencia, por ejemplo los ejercicios físicos, registrándose también sus variaciones.

   Deberán excluirse del estudio las siguientes categorías de pacientes:

   a) los que hayan sufrido un infarto de miocardio en el curso de los meses anteriores (plazo mínimo: 3 meses);

   b) aquellos cuyo perfil clínico haga presagiar un riesgo de infarto;

   c) los que sufran de angina en reposo;

   d) aquellos cuya angina sea imputable total o parcialmente a enfermedades distintas a las afecciones de la arteria coronaria;

   e) los que tengan una afección que pueda invalidar los resultados del estudio.

---

[1] Nomenclatura y criterios para el diagnóstico de las isquemias cardiacas. Circulación (1979), 59, 607-609.

Es necesario un período de prueba simple-ciego con placebo a fin de:

i) determinar o verificar la estabilidad del estado de salud del paciente,

ii) determinar la gravedad del estado del paciente, esto es, el grado de esfuerzo físico o la intensidad de la prueba de provocación a partir de la cual se registra una respuesta positiva y/o el número de crisis de angina por semana; a partir de un umbral determinado, debe excluirse al paciente de las pruebas;

iii) obtener información sobre la capacidad del paciente para mantener un diario que refleje sus crisis de angina y las dosis de nitratos utilizadas;

iv) acostumbrar al paciente a la rutina de las experiencias y reducir al mínimo las reacciones al placebo en el curso del estudio;

v) eliminar los efectos procedentes del tratamiento anterior.

El período de ensayo se extenderá varias semanas (por ejemplo de 2 a 6 semanas), y su duración exacta será en función de la gravedad y la frecuencia de las crisis de angina, así como de la naturaleza del tratamiento anterior; se adoptará un período lo suficientemente largo para respetar las condiciones i) a v) mencionadas.

b) Para la fase experimental aguda (véase 4), por ejemplo los controles de ejercicios físicos numerados, podrá resultar necesario un período de prueba de algunos días a fin de familiarizar a los pacientes con los ejercicios destinados a evaluar su condición física, pero deberá demostrarse que la duración de este período es lo bastante larga como para garantizar la eliminación suficiente de los medicamentos antianginosos suministrados anteriormente.

2.2. **Utilización del placebo**

En razón del marcado efecto placebo que caracteriza el tratamiento de la angina de pecho, los estudios sobre medicamentos nuevos utilizarán el método de la comparación con una sustancia placebo; se comentarán dichos estudios a continuación. Todas las personas incluidas en los estudios sobre medicamentos antianginosos tendrán a su disposición nitratos de acción rápida en previsión de una eventual crisis de angina, y se registrará la forma en que se utiliza dicha sustancia.

2.3. **Estudios comparativos**

A fin de establecer una distinción entre las reacciones al placebo por un lado y los efectos del medicamento por otro, las investigaciones iniciales en fase aguda se basarán en ensagos en doble-ciego, de preferencia cruzados. Dentro del marco de estos estudios se compara habitualmente el principio activo estudiado con el placebo. Cada uno de los estudios clínicos iniciales comportará una comparación con un placebo y/o un medicamento de valor reconocido. El estudio, considerado en su conjunto, deberá incluir ciertas comparaciones con medicamentos antianginosos de valor reconocido; estas comparaciones tienen interés desde el punto de vista de la futura utilización clínica del producto.

2.4. **Fase (experimental) aguda**

No deberán provocarse crisis de angina o síntomas de isquemia aguda salvo en situaciones controladas, lo que hará preciso — por ejemplo — una estrecha vigilancia de las pruebas de medida. Estas pruebas se realizarán en condiciones claramente definidas, por ejemplo en lo que concierne al momento del día, el plazo que ha transcurrido tras la administración del medicamento o del placebo, y los horarios de las comidas. El tipo de administración variará en función del uso a que se destine el medicamento.

Los principales parámetros objetivos son la carga de trabajo máximo y/o la carga de trabajo total alcanzadas en el momento en el que se manifiestan:

a) el dolor anginoso característico;

b) variaciones del segmento ST-T;

c) disnea;

d) el ritmo cardíaco máximo;

e) arritmias y problemas de conducción;

f) variaciones inoportunas de la tensión sanguínea;

g) fatiga excesiva.

Las observaciones en a) y en b) se hallan en relación directa con la isquemia miocardíaca, y su examen debe ser distinto al de las observaciones relativas a los puntos c) a g), los cuales, aun cuando su importancia sea real, no pueden considerarse en sí mismos como criterios específicos de manifestación de un efecto antianginoso.

Se registrará el ritmo cardíaco y la tensión sanguínea sistólica. Actualmente existen técnicas que permiten detectar la isquemia y estudiar el consumo de oxígeno por el miocardio (por ejemplo, la escintigrafía al talio y la angiografía isotópica). Estas técnicas pueden resultar interesantes.

Las experiencias se concebirán de forma que se pueda incluir el estudio de las relaciones dosis/efecto, de la duración del efecto de una administración única y, si es posible, de las relaciones entre los niveles en sangre y el efecto. La prueba de la existencia de un efecto hemodinámico no implica automáticamente que el medicamento sea eficaz para aliviar los dolores anginosos. Si se postula un paralelismo de ambas acciones, se deberá aportar la prueba dentro del marco de una utilización a largo plazo del medicamento.

2.5. **Estudios clínicos**

a) Los estudios a corto plazo (durante algunas semanas) deberán diseñarse y controlarse bien, con el objeto de obtener información sobre la eficacia del medicamento experimental, comparado con otro principio activo. Algunas de estas investigaciones deberán utilizar el método del placebo en doble-ciego. Estos primeros estudios deberán aportar informaciones suficientes sobre la posología, duración del efecto y posibles efectos adversos, a fin de definir el perfil de las investigaciones posteriores.

b) Los estudios a medio plazo (de una duración máxima de 6 meses) deberán permitir estudiar la eficacia y la seguridad del medicamento en condiciones tan próximas como sea posible a las condiciones reales de utilización, y desvelar cualquier disminución o aumento de los efectos en uso prolongado. Algunos de estos estudios deberán ser comparativos. Entre los criterios de eficacia, puede citarse el número de crisis anginosas, el consumo de nitratos y/o la tolerancia a los ejercicios físicos. Los datos relativos al consumo de nitratos se interpretarán con prudencia, salvo cuando dicho consumo haya sido constante anteriormente a lo largo de un período prolongado, aunque raramente se da este caso. Algunos estudios examinarán sistemáticamente la tolerancia a los ejercicios físicos. Se examinarán también sistemáticamente las tasas de abandono, y los motivos de dicho abandono, por ejemplo efectos secundarios, infarto de miocardio o fallecimiento con diagnóstico de sus causas siempre que sea posible. Se tomará en consideración la eventualidad de que una supresión brusca de la administración de medicamento provoque una agravación de los síntomas. Se procurará igualmente reunir informaciones que permitan valorar los resultados obtenidos en el curso de los estudios anteriores (por ejemplo, por lo que respecta a las reacciones negativas), los deseos específicos del fabricante (por ejemplo, por lo que respecta al mecanismo de acción) y las interacciones eventuales con otros medicamentos utilizados corrientemente por esta categoría de pacientes.

c) Estudios a largo plazo (véanse también las Notas explicativas «Medicamentos de uso a largo plazo»)

Se efectuarán ciertas observaciones clínicas (por ejemplo sobre 100 pacientes) durante un período de un año como mínimo, a fin de detectar toda modificación de los efectos clínicos en el curso de este período y de evaluar los efectos adversos. Los estudios a largo plazo no deberán ser comparativos. También se precisarán las razones de los abandonos.

Está claro que la planificación de todo estudio en el que se provoque la angina o modificaciones en el electrocardiograma deberá tenerse en cuenta la necesidad de evitar todo riesgo inútil para el paciente; véase por ejemplo, el American Heart Journal (1978), 95, n° 1, 102 – 114.

3. ANGINA ESPONTÁNEA (ANGINA EN REPOSO)

La angina espontánea (angina en reposo) se caracteriza por dolores pectorales y/o accesos isquémicos que se producen en reposo y que presentan a menudo un aspecto ligeramente atípico, en ausencia de todo factor causante aparente. La angina espontánea se debe generalmente a espasmos coronarios arteriales (angina vasoespástica). Numerosos pacientes presentan una forma mixta de angina caracterizada por espasmos asociados a estenosis arterial coronaria establecida; estos pacientes se estudiarán por separado. Los espasmos pueden ser provocados por sustancias que aumentan la tonicidad de las arterias coronarias, por ejemplo el maleato de ergonovina, y, en medida menor, por los adrenérgicos que actúan sobre los receptores agonistas alfa, o por el frío; sin embargo, estas pruebas suponen ciertos riesgos y no se exigirán por regla general. Así y todo, si el propio investigador estima que estas pruebas son necesarias para fines de diagnóstico y/o de tratamiento, podrán admitirse resultados procedentes de la utilización de estos procedimientos a condición de que dichas pruebas se efectúen en un servicio de cardiología y que se utilicen métodos normalizados a fin de reducir los riesgos. Algunos de los métodos de diagnóstico utilizados para la angina de esfuerzo pueden resultar de interés dentro de este campo, por ejemplo la escintigrafía al talio o la angiografía isotópica.

Se tendrán en cuenta los siguientes puntos específicos:

a) las fluctuaciones circadianas;

b) la variabilidad espontánea extrema del trastorno;

c) la recurrencia frecuente de variaciones transitorias del ECG, típicas de la isquemia de miocardio, en ausencia de todo dolor pectoral;

d) la dificultad del diagnóstico y la frecuencia de complicaciones graves que hagan necesario el ingreso del paciente en un servicio cardiológico;

e) los aspectos éticos vinculados a la gravedad de la afección.

Aun cuando sea probable que se disponga en el futuro de nuevos métodos de evaluación, los siguientes principios generales de experimentación constituyen una guía en el marco de la práctica actual.

3.1. **Selección de los pacientes**

Se tratará de pacientes afectados intermitentemente por angina simple en reposo asociada a variaciones de isquemia reveladas por el electrocardiograma, y con síntomas revelados por la angiografía que delaten una angina vasoespástica.

Los pacientes que mejor se prestan a las investigaciones que usan las técnicas actualmente disponibles serán aquellos que sufran accesos isquémicos dolorosos y/o indoloros, cuanto menos tres veces al día.

3.2. **Estudios clínicos**

Todos los sujetos deberán disponer al alcance de la mano de nitratos de acción rápida, para el caso en el que se manifieste una crisis de angina, debiendo registrarse cada administración de medicamento.

a) *Los estudios a muy corto plazo* (algunos días) deberán efectuarse bajo un control riguroso, dentro de servicios especializados. Se evaluará la eficacia del tratamiento sobre la base de uno o varios de los criterios siguientes:

— aparición de modificaciones espontáneas o inducidas del segmento ST, detectadas por control electrocardiográfico permanente;

— frecuencia de las crisis anginosas espontáneas o inducidas;

— consumo de nitratos de acción rápida.

Es altamente deseable y realizable efectuar estudios cruzados con placebo en doble-ciego. El recurso a estudios aleatorios controlados en doble-ciego, principalmente por comparación con un placebo, aplicados a pacientes afectados por angina vasoespástica, preocupa grandemente a los especialistas. Se han registrado casos agudos de infarto de miocardio y de fallecimientos repentinos en algunos de estos pacientes. Si se encuentra en el transcurso de estos ensayos una angina refractaria a todo tratamiento y que manifieste síntomas de isquemia en el electrocardiograma, convendrá retirar al paciente de dichas pruebas y aplicarle un tratamiento adecuado.

b) *Estudios a medio plazo* (de algunas semanas a algunos meses)

Por regla general, es importante probar los nuevos preparados comparándolos con medicamentos de valor demostrado. Los principales criterios objetivos de evaluación son los siguientes:

— frecuencia de dolores pectorales;

— consumo de nitratos de acción rápida;

— número de accesos de traslocación transitoria del segmento ST, detectados por controles ECG ambulatorios (por ejemplo mensuales);

— ausencia de tratamiento que provoque un estado anginoso inestable o peligro de infarto de miocardio;

— fallecimientos repentinos;

y, finalmente, las respuestas periódicas a las pruebas de provocación.

Se efectuará un control meticuloso de los efectos secundarios. Se prestará particular atención al posible efecto de rebote que suceda a la supresión de la administración del medicamento.

c) *Estudios a largo plazo*

El tratamiento de los pacientes que sufran de angina vasoespástica puede prolongarse durante meses a años. Por esta razón, como en el caso de la angina de esfuerzo, será deseable disponer de estudios a largo plazo de una duración de un año como mínimo.

Cuando se supone que una sustancia nueva es eficaz para el tratamiento de la angina de esfuerzo y de la angina en estado de reposo, es importante efectuar observaciones clínicas (por ejemplo, 100 pacientes: véase 2.5 c) sobre grupos fijos y representativos de cada tipo de angina.

Cuando el estudio se ocupe exclusivamente de la angina en estado de reposo, pueden admitirse grupos que comprendan menos de 100 pacientes, teniendo en cuenta las dificultades inherentes a estos estudios; sin embargo el número de pacientes deberá ser suficiente para evaluar la actividad clínica y definir los efectos adversos a largo plazo.

ANEXO XIV

CORTICOSTEROIDES DE USO DERMATOLÓGICO

1. INTRODUCCIÓN

Las notas explicativas siguientes, que tratan sobre las pruebas clínicas, se aplican en principio a todos los corticosteroides tópicos de uso dermatológico. En principio todos los efectos, incluidas las reacciones secundarias locales, son idénticos para todos los corticosteroides en razón de sus propiedades comunes, esto es, la acción antiinflamatoria y las capacidades de reducir la mitosis e inhibir la síntesis de colágeno. Las diferencias aparentes entre las sustancias de este tipo reflejan en realidad las diferencias de concentración y de tasas de absorción y de eliminación.

Estas notas explicativas deben interpretarse a la luz de las Normas y Protocolos (Directiva 75/318/CEE). Se entienden exclusivamente como ayuda para los interesados en interpretar dichas normas y protocolos en lo que respecta a los problemas específicos planteados por las formas tópicas de corticosteroides. El documento presente se ocupa de:

— características generales de los corticosteroides tópicos (véase el punto 2), y de

— los aspectos específicos que deben estudiarse en el hombre para todo producto nuevo cuya sustancia activa consista en un corticosteroide (véase el punto 3).

Este documento no se aplica específicamente a los estudios sobre asociaciones de medicamentos a dosis fija. Sin embargo, en el caso de productos de este tipo son plenamente aplicables los principios generales establecidos en las notas explicativas relativas a las asociaciones de medicamentos a dosis fija. Es importante en particular demostrar las ventajas de estas combinaciones, así como las contribuciones significativas de cada una de sus principios activos a la actividad clínica.

2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CORTICOSTEROIDES TÓPICOS

2.1. **Penetración y actividad local**

A fin de poder actuar localmente, los corticosteroides deben penetrar en la piel. Se ha demostrado que el grado de absorción y por consiguiente la actividad clínica, así como la mayor parte de las reacciones secundarias, dependen por un lado de la propia sustancia y por otro, para un corticosteroide dado, de los siguientes factores:

a) *La concentración del medicamento*

Sin embargo, por encima de una cierta concentración en un vehículo dado, un nuevo aumento de la concentración no provoca un efecto proporcionalmente mayor, pero si incrementa la incidencia de los efectos secundarios.

b) *La formulación galénica*

La penetración de la sustancia activa depende de las propiedades fisicoquímicas de la base. La presencia de otros componentes o excipientes puede modificar la penetración a través de la capa córnea y/o el efecto (por ejemplo ácido salicílico, urea, propilenoglicol, antibióticos y antisépticos, alquitrán).

c) *Zona de aplicación*

La débil penetración en zonas tales como la planta de los pies y las palmas de las manos se debe al espesor de la capa córnea. A la inversa, la finura de la capa córnea permite una absorción rápida e importante a través de las mucosas, la piel escrotal, los párpados y, en medida un poco menor, a través de la piel de la frente y del cuero cabelludo.

d) *Condición de la piel*

Se incrementa la penetración si la piel ha sufrido daños (por ejemplo, una abrasión o un estado patológico tal como paraqueratosis). Las lesiones de la capa córnea, sin embargo, se recuperan a menudo tras algunos días de tratamiento.

e) *Condiciones de aplicación*

La penetración viene favorecida por la oclusión. La oclusión puede ser provocada involuntariamente en los bebés por los pañales, y puede también resultar de la aplicación en zonas intertriginosas o en pliegues.

Es importante tener en cuenta la influencia de estos diversos factores en el curso de las pruebas clínicas.

2.2. **Niveles de actividad e indicaciones**

La actividad de un producto va en función de la importancia de su penetración cutánea (véase 2.1), de la actividad intrínseca del compuesto y de sus tasas de eliminación. Entre los corticosteroides conocidos se distinguen habitualmente, según la sustancia y la concentración, cuatro niveles de actividad: débil, moderadamente fuerte, fuerte y muy fuerte. Las informaciones incluidas en el cuadro I del Anexo son una adaptación de los datos publicados por J. A. Miller y D. D. Munro (Drugs, 1980, 19, páginas 119 a 134).

Este documento es una recopilación de datos bibliográficos, ya que no se ha hecho ninguna comparación directa entre todos los preparados. No resulta fácil establecer el límite entre las diversas categorías, y en particular entre las categorías intermedias «moderadamente fuerte» y «fuerte». Algunos corticosteroides existen a diferentes concentraciones, lo que puede justificar su inclusión en una categoría de actividad clínica diferente. Además, la influencia del vehículo puede justificar el paso a un nivel de actividad adyacente (véase 2.1 b). Teniendo en cuenta la existencia de todas estas variables, sería deseable en principio proceder a una comparación objetiva de todas las especialidades farmacéuticas de este tipo por medio de un método unánimemente reconocido. Sin embargo, ello no es hasta el momento posible dado el gran número de especialidades y las importantes incertidumbres metodológicas.

Se admite por lo general que algunas dermatosis corticosensibles se hallan directamente vinculadas a los niveles de actividad del preparado indicados en los cuadros I y II del Anexo. Esta lista no tiene sino un carácter indicativo, y puede adaptarse en función de las prácticas nacionales.

2.3. **Efectos secundarios**

En lo que respecta a la mayor parte de los corticosteroides, preocupan menos, en condiciones normales de uso, los eventuales efectos secundarios sistémicos debidos a una reabsorción percutánea que los efectos secundarios locales a menudo irreversibles, tales como la dermatitis atrófica.

2.3.1. *Reacciones secundarias locales*

El riesgo de efectos secundarios es tanto más grande cuanto más potentes sean los preparados. Los efectos secundarios posibles son los siguientes:

a) atrofia de la piel, que a menudo se convierte en irreversible, provocando un adelgazamiento clínico de la piel, teleangiectasia, púrpura y estrías;

b) dermatitis de tipo rosácea y dermatitis perioral, con o sin atrofia de la piel;

c) efecto de rebote (*rebound*) que puede provocar una «dependencia» a los esteroides;

d) obstáculos a la curación;

e) efectos oculares: riesgo incrementado de glaucoma y de cataratas y exacerbación de las micosis y del herpes simplex;

f) diversos: de pigmentación, hipertricosis;

El riesgo de que se desarrolle toxicidad dérmica aumenta también con la duración de los tratamientos y cuando se aplican los productos en oclusión o en ciertas zonas como el rostro (véase 2.1 c).

Se han comprobado también en ocasiones alergias de contacto, raramente imputables al propio corticosteroide, pero sí a los ingredientes utilizados en la base o a una sustancia contenida en el preparado. El empleo erróneo de preparados a base de corticosteroides para tratar enfermedades cutáneas de origen micótico, viral o bacteriano puede enmascarar o agravar. La infección por la supresión de las defensas inmunitarias.

2.3.2. *Efectos sistémicos*

En el curso de los primeros días de tratamiento, se observa generalmente en adultos una disminución de los niveles de cortisol en plasma como consecuencia de la inhibición del eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal (HPA). Tales efectos sistémicos son sin embargo raros. Los efectos sistémicos como la insuficiencia suprarrenal aguda en caso de supresión de la administración del medicamento, el hipercorticismo y la hipertensión intracraneana se desarrollan con más frecuencia en niños, debido en parte a la relación superficie/peso más alta, y por otra parte, a una oclusión involuntaria por los pañales.

Estos efectos sistémicos se deben a la penetración elevada de un compuesto potente (o de su o sus metabolitos activos). Una penetración de este tipo puede ocurrir si se reúne una o varias de las condiciones que favorecen la penetración (véase 2.1). El riesgo de efectos sistémicos se incrementa cuando se aplica el medicamento sobre superficies grandes, en grandes cantidades y durante un período prolongado.

Pueden generalmente evitarse los efectos secundarios locales y sistémicos utilizando productos perfectamente conocidos y bien definidos, eligiendo la concentración y la forma farmacéutica en función del tipo de dermatosis, de la zona de aplicación, de la duración del tratamiento y de la edad de los pacientes y aplicando los productos en las condiciones convenientes refrendadas por pruebas clínicas.

3. NOTAS PARA LAS PRUEBAS CLÍNICAS

Teniendo en cuenta las características enumeradas en el punto 2, resulta importante examinar todo nuevo producto de este tipo de forma que se pueda clasificar el corticosteroide en cuestión (utilizado a la concentración y con la base especificadas en la solicitud) dentro de la gama de productos corticosteroides, y de forma que se puedan definir las condiciones de empleo.

3.1. **Estudios farmacodinámicos**

Un cierto número de pruebas farmacológicas (efecto antiinflamatorio, inhibición de la mitosis) sobre animales o *in vitro* permiten establecer en gran medida dónde debe situarse un nuevo producto dentro de la gama de preparados a base de corticosteroides, y prever las concentraciones óptimas para su uso clínico.

La vasoconstricción provocada en el hombre por los corticosteroides puede suministrar indicaciones aproximadas pero útiles sobre la actividad antiinflamatoria tópica. Los resultados de las pruebas derivadas de McKenzie & Stoughton (Archives of Dermatology, 1962, 86, páginas 608 a 610) en las cuales se utiliza el nuevo medicamento una vez incorporado a su base, deben compararse con los de otros corticosteroides antes de que hayan pasado pruebas, y no solamente con aquellos preparados que presenten actividad aproximadamente igual, sino también con otros preparados más concentrados o menos concentrados.

Existen otros métodos utilizables o en curso de elaboración. Se considera que no es deseable imponer determinados métodos de estudio. Las autoridades competentes se hallan dispuestas a aceptar nuevos métodos a condición de que se demuestre la relevancia clínica de los mismos. El nivel de actividad estimado a la luz de dichas pruebas debe venir siempre confirmado por ensayos clínicos (véase 3.2.1).

3.2. **Ensayos clínicos**

3.2.1. *Eficacia*

El nivel de actividad que puede ser evaluado mediante las pruebas contempladas en el punto 3.1 debe ser confirmado clínicamente.

a) Deben estudiarse los productos mediante pruebas aleatorias en doble-ciego. No se autorizarán pruebas en simple-ciego más que en los casos en los que resulte prácticamente imposible efectuar pruebas en doble-ciego. En la mayor parte de los casos, la utilización de grupos paralelos dará probablemente los mejores resultados, pero hay opiniones divergentes sobre si los grupos paralelos son preferibles a los estudios efectúados sobre un lado del sujeto (comparación izquierda/derecha). Cuando se utilizan métodos de este tipo, es importante sin embargo tomar en consideración las posibles interacciones de los tratamientos como consecuencia de una transferencia sistémica de un lado al otro, en particular cuando se efectúa la comparación entre productos de actividad diferente aplicados sobre grandes superficies. Todo producto debe estudiarse en principio en comparación con su base, pero también en comparación con productos conocidos de una actividad diferente. En los casos en los que el producto pueda considerarse como una modificación menor de un producto ya existente se podrá en numerosas ocasiones recurrir a una comparación con este último producto utilizado como referencia, cuanto menos mediante una prueba idónea de vasoconstricción.

   Por lo que respecta a los nuevos corticosteroides, la concentración óptima para el uso clínico deberá ser confirmada por un examen comparado de diferentes concentraciones. Este aspecto es importante, ya que se sabe que por encima de una determinada concentración la incidencia de efectos secundarios puede aumentar sin que se mejore la eficacia terapéutica de manera significativa (véase 2.1 a). Los informes deben aportar indicaciones exactas sobre la frecuencia de aplicación, especialmente al principio del tratamiento. Cuando las frecuencias sean diferentes de las generalmente recomendadas (esto es, una vez o, como máximo dos veces al día), el solicitante debe dar las razones. Los informes deberán precisar también los puntos de aplicación. Las zonas tratadas y las cantidades de producto utilizadas por semana.

   Para los preparados destinados a utilizarse en oclusión, deberá examinarse en los estudios clínicos la influencia de este factor sobre el efecto del producto.

b) No podrán llevarse a cabo comparaciones válidas más que entre los tratamientos prescritos para el mismo caso. Los productos deberán probarse en una serie de casos diferentes de los cuales cada uno exija un tratamiento de diferente intensidad.

En la columna izquierda del cuadro III se refleja una lista de las dermatosis recomendadas para las pruebas clínicas. Estas dermatosis se distribuyen en dos grupos: las del primer grupo requieren productos de actividad muy fuerte y fuerte, mientras que las del segundo requieren productos de actividad moderadamente fuerte y débil. La psoriasis y la dermatitis atópica son respectivamente, los casos que se prestan mejor a las pruebas. Partiendo de la eficacia observada para las diferentes formas clínicas de estas dermatosis, pueden definirse las indicaciones y clasificarse con precisión el producto dentro de la gama de preparados a base de corticosteroides (véanse las casillas del cuadro II). Dado que las dermatosis exigen un tratamiento con productos de un mismo tipo, pueden extrapolarse los resultados para las dermatosis enumeradas en la columna de la derecha del cuadro III. Pueden efectuarse asimismo pruebas clínicas en el caso de las dermatosis enumeradas en la columna de la derecha, pero no es posible llevar a cabo una extrapolación a otras dermatosis. También pueden proponerse otras indicaciones que estas que hemos enumerado, a condición de que se hayan obtenido resultados positivos en pruebas clínicas específicas efectuadas mediante métodos adecuados.

De manera general, no es admisible suponer que una sustancia activa de un cierto nivel de dosis se revelerá también eficaz a otros niveles de dosis para el tratamiento de enfermedades de mayor o menor gravedad. Sin embargo, se admite que en la práctica habitual puede suceder que el fracaso de un tratamiento mediante un producto dado incite a utilizar un preparado más fuerte durante algunos días solamente, pasando después a un producto más débil para el tratamiento de mantenimiento. Deberá indicarse en las fichas de datos que se ha procedido de esta forma.

c) Los estudios a corto plazo de una o dos semanas no constituyen necesariamente el único método válido para establecer una comparación clínica entre dos esteroides tópicos. Estos productos se aplican a veces en la práctica durante períodos prolongados. Además, las diferencias de eficacia clínica y de inocuidad pueden aparecer tras varias semanas o meses de tratamiento. Por esta razón, y en función de la novedad del producto y las indicaciones propuestas, será necesario en ocasiones proceder a ciertos estudios de eficacia y de inocuidad en caso de utilización a largo plazo (por ejemplo durante un período de tres meses).

3.2.2. *Seguridad*

Como la importancia de los efectos secundarios no es necesariamente paralela a la actividad clínica, debe estudiarse en el curso de los ensayos clínicos la posibilidad de que aquellos aparezcan.

Cuando se suponga que un producto posee efectos secundarios menos frecuentes o menos graves que un medicamento bien conocido que presente la misma actividad, esta afirmación debe corroborarse con estudios controlados.

a) Efectos secundarios locales

— *Actividad atrofizante*

Deberá determinarse el grado de atrofia provocado por el producto tras la aplicación del mismo. Se especificará el tipo de utilización y las zonas donde se ha aplicado el producto. Las modificaciones debidas al adelgazamiento de la epidermis y a la alteración de la dermis podrán detectarse mediante diversos métodos, tales como la medida del espesor de la piel (rayos X, ultrasonidos), por histología, la medida de las fibrillas de colágeno y por estereomicroscopía. Estas modificaciones sólo podrán detectarse tras un tratamiento tópico aplicado durante cuatro semanas en las condiciones normales de empleo. Sin embargo, en condiciones experimentales en las que la aplicación se realiza en oclusión, la exposición al producto puede ser más corta.

— En todo estudio se determinará la tolerancia (desecación de la piel, irritación, sensibilización), tanto para el producto propiamente dicho como para la base. Tras la prueba deberán efectuarse pruebas en placas con la fórmula farmacéutica y con la base.

b) Acciones sistémicas

Resulta a la vez interesante y práctico estimar directamente los efectos sobre el eje HPA. A este respecto, las determinaciones del nivel de hidrocortisona en el plasma dan más información que los estudios de los metabolitos de la hidrocortisona en orina. Cuando se efectúan determinaciones del nivel de hidrocortisona en plasma debe tenerse en cuenta el ritmo diurno que sufren los niveles de hidrocortisona en plasma, y los factores que actúan sobre estos niveles, tales como el estrés, el sexo, las influencias estacionales, la utilización de contraconceptivos orales, etc. . . Dado que la curación de las lesiones de la capa córnea, la cual finaliza a menudo a los ocho días de tratamiento, implica la reducción de la absorción sistémica, resulta necesario proceder a varias determinaciones durante el período de exposición. Por lo general, se determinan también los niveles de hidrocortisona en plasma en condiciones de aplicación normales y extremas. La absorción máxima debe normalmente tener lugar en condiciones extremas. Así pues, es deseable determinar los niveles de hidrocortisona en plasma en las condiciones siguientes:

— el 5° día y el 20° día de tratamiento sin oclusión, y el 5° día con oclusión, sobre la piel normal y la piel enferma;

— varias veces, en varios pacientes sometidos a un tratamiento de larga duración.

Se puede también apreciar de forma útil la capacidad del eje HPA para reaccionar a un estímulo determinando el nivel de hidrocortisona en plasma tras estimulación (ACTH).

En principio, para poder apreciar exactamente el grado de absorción sistémica es necesario proceder a comparaciones con uno o varios productos de referencia utilizados en las mismas condiciones.

Como el paso a la circulación depende de un cierto número de factores (véase 2.3.2), deberán especificarse para cada uno de los sujetos tratados las condiciones precisas (es decir, las zonas de aplicación y el porcentaje de la superficie corporal tratada, y la cantidad en peso de producto utilizado), así como el método de utilización. En el caso de productos considerados por el fabricante como convenientes para el tratamiento de estados crónicos en una zona de absorción elevada, se deberá proceder a un examen de absorción tras la aplicación sobre dicha zona. Si el producto es también utilizable para niños pequeños, deberán asimismo estudiarse los efectos sistémicos para esta edad, poniendo una atención particular en los aspectos éticos de un estudio semejante.

CUADRO I

NIVELES DE ACTIVIDAD DE CORTICOSTEROIDES CONOCIDOS

(adaptado de J. A. Miller y D. D. Munro, Drugs, 1980, 19, p. 119 a 134)

Corticosteroides	Actividad muy fuerte	Actividad fuerte	Actividad moderadamente fuerte	Actividad débil
Dipropionato de beclometasona	0,5 %	0,025 %	—	—
Benzoato de betametasona	—	0,025 %	—	—
Dipropionato de betametasona	—	0,05 %	—	—
Valerato de betametasona	—	0,1 %	—	—
Propionato de clobetasol	0,05 %	—	—	—
Butirato de clobetasona	—	—	0,05 %	—
Desonida	—	0,05 %	—	—
Desoximetasona	—	0,25 %	—	—
Dexametasona	—	—	—	0,01 %
Diacetato de diflorasona	—	0,05 %	—	—
Valerato de difluocortolona	0,3 %	0,1 %	—	—
Acetónido de la fluoclortolona	—	0,025 %	—	—
Fludroxicortida (flurandrenolona)	—	0,05 %	0,0125 – 0,025 %	—
Pivalato de flumetasona	—	—	0,02 %	—
Acetónido de fluocinolona	0,2 %	0,025 %	0,01 %	—
Fluocinonida	—	0,05 %	—	—
Éster butílico de fluocortina	—	—	0,25 %	—
Fluocortolona	—	0,5 %	0,2 %	—
Acetato de fluoprednideno	—	0,1 %	—	—
Halcinonida	—	0,1 %	—	—
Hidrocortisona	—	—	—	0,1 – 1 %
Butirato de hidrocortisona	—	0,1 %	—	—
Metilprednisolona	—	—	—	0,25 %
Acetónido de triamcinolona	—	0,1 %	—	—

CUADRO II

INDICACIONES DE CORTICOSTEROIDES TÓPICOS EN FUNCIÓN DE SU NIVEL DE ACTIVIDAD

ACTIVIDAD MUY FUERTE	Placas localizadas y resistentes de: Psoriasis Liquenificación Lupus eritematoso discoide Líquen hipertrófico Cicatrices hipertróficas
ACTIVIDAD FUERTE	Psoriasis Liquenificación Líquen plano Líquen escleroso y atrófico Granuloma anular Lupus eritematoso discoide Pustulosis palmari y plantari Micosis fungoide
ACTIVIDAD MODERADAMENTE FUERTE	Dermatitis atópica Dermatitis de contacto por irritación y/o alergia Dermatitis nummular Quiroponfolix (dishidrosis)
ACTIVIDAD DÉBIL	Dermatitis seborreica Dermatitis estásica Prurito ano-genital

CUADRO III

DERMATOSIS QUE SE PRESTAN BIEN AL EXAMEN CLÍNICO DE CORTICOSTEROIDES TÓPICOS

Recomendado	No recomendado
CORTICOSTEROIDES MUY FUERTES Y FUERTES	
— Psoriasis — Líquen plano — Líquen escleroso y atrófico (genital) — Pustolosis palmaris y plantaris — Liquenificaciones localizadas	— Granuloma anular — Lupus eritematoso discoide — Micosis fungoide
CORTICOSTEROIDES MODERADAMENTE FUERTES Y CORTICOSTEROIDES DÉBILES	
— Dermatitis atópica — Dermatitis seborreica — Dermatitis nummular	— Dermatitis de contacto de irritación y/o alérgica — Dermatitis estásica — Quiroponfolix (dishidrosis) — Prurito ano-genital