

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE LOS MEDICAMENTOS PARA LA SALUD HUMANA

Pilar Gómez Ramírez
Toxicología
Grado en Farmacia

1

EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS

ICH harmonisation for better health

Contact Glossary FAQs Log In

Q S E M

Home About ICH Work Products Meetings Training Newsroom RSS + Search Our Site

ICH Guidelines / Work Products /

The ICH topics are divided into four categories and ICH topic codes are assigned according to these categories.

<p>Q Quality Guidelines</p> <p>Harmonisation achievements in the Quality area include pivotal milestones such as the conduct of stability studies, defining relevant thresholds for impurities testing and a more flexible approach to pharmaceutical quality based on Good Manufacturing Practice (GMP) risk management.</p>	<p>S Safety Guidelines</p> <p>ICH has produced a comprehensive set of safety Guidelines to uncover potential risks like carcinogenicity, genotoxicity and reproductive toxicity. A recent breakthrough has been a non-clinical testing strategy for assessing the QT interval prolongation liability, the single most important cause of drug withdrawals in recent years.</p>
<p>E Efficacy Guidelines</p> <p>The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/genomics techniques to produce better targeted medicines.</p>	<p>M Multidisciplinary Guidelines</p> <p>These are the cross-cutting topics which do not fit uniquely into one of the Quality, Safety and Efficacy categories. It includes the ICH medical terminology (MedDRA), the Common Technical Document (CTD) and the development of Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI).</p>

Key Fact

"In October 2010, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) processed its 160,000th eCTD submission."

Find the ICH Guidelines on the:

EMA website
PMDA website
FDA website

Related Links

Guidelines Index
Notes on Regional Processes

2

Safety Guidelines / ICH Guidelines / Work Products / 🏠

ICH has produced a comprehensive set of safety Guidelines to uncover potential risks like carcinogenicity, genotoxicity and reprotoxicity. A recent breakthrough has been a non-clinical testing strategy for assessing the QT interval prolongation liability; the single most important cause of drug withdrawals in recent years.

Stakeholders are invited to report Safety Guideline issues at safety@ich.org.

- S1A - S1C Carcinogenicity Studies
- S2 Genotoxicity Studies
- S3A - S3B Toxicokinetics and Pharmacokinetics
- S4 Toxicity Testing
- S5 Reproductive Toxicology
- S6 Biotechnological Products
- S7A - S7B Pharmacology Studies
- S8 Immunotoxicology Studies
- S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals
- S10 Photosafety Evaluation
- S11 Nonclinical Paediatric Safety
- Cross-cutting Topics

3

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE MEDICAMENTOS



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

- * COMITÉ DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS
- * LIBRE CIRCULACIÓN DE MEDICAMENTOS EN LOS ESTADOS MIEMBROS
 - * Informes de evaluación de cada medicamento
 - * Aceptación en un Estado → aceptación en el resto (salvo excepciones)
 - * Medicamentos de terceros países → aceptación previo acuerdos de la Comunidad

4

**DIRECTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO
Y DEL CONSEJO
de 6 de noviembre de 2001**

Medicamentos para uso humano

Excepciones:

- fórmulas magistrales
- fórmulas officinales
- Para investigación y desarrollo
- productos intermedios
- radionúclidos
- sangre, plasma y células sanguíneas de origen humano
- medicamentos de terapia avanzada preparados ocasionalmente (prescripción facultativa individual)

5

**DIRECTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO
Y DEL CONSEJO
de 6 de noviembre de 2001**

Procedimiento solicitud de autorización

Documentos:

- Denominación y composición del medicamento
- Modo de fabricación
- Indicaciones terapéuticas, las contraindicaciones y reacciones adversas
- Posología, el modo y la vía de administración
- Período de validez previsto, las medidas de precaución y seguridad durante el almacenamiento y la administración del medicamento
- Eliminación de residuos
- Riesgos para el medio ambiente
- Descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante
- **Resultado de las pruebas farmacéuticas, preclínicas y clínicas**
- Copia de la autorización de comercialización obtenida en otro Estado miembro o un tercer país.

6

**DIRECTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO
Y DEL CONSEJO
de 6 de noviembre de 2001**

Procedimiento solicitud de autorización

- Pruebas **preclínicas: TOXICOLOGÍA**
 - Toxicidad por dosis única
 - Toxicidad por administración continuada
 - A corto plazo : 2-4 semanas
 - A largo plazo: duración en función del uso clínico del compuesto (máx 6 meses en roedores, 9 meses en no roedores)

7

**DIRECTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO
Y DEL CONSEJO
de 6 de noviembre de 2001**

Procedimiento solicitud de autorización

- Pruebas **preclínicas: TOXICOLOGÍA**
 - Genotoxicidad (in vitro e in vivo):
 - Mutagénesis
 - Carcinogénesis
 - Toxicidad en la reproducción y desarrollo
 - Fertilidad y desarrollo embrionario inicial, desarrollo fetal, desarrollo perinatal
 - Otros estudios de toxicidad
 - Inmunotoxicidad
 - Fototoxicidad

8

PRUEBAS PRECLÍNICAS

OBJETIVOS Y CONSIDERACIONES

- Toxicidad potencial del producto (en uso terapéutico indicado y en otros usos)
- Propiedades farmacológicas, con relación a la posología y la actividad farmacológica con el uso indicado en seres humanos.
- Medicamentos de uso tópico:
 - resorción (piel lesionada)
 - absorción a través de otras superficies pertinentes
 - Si la absorción sistémica es despreciable podrán omitirse las pruebas de **toxicidad por administración reiterada por vía general** y de **toxicidad fetal** y sobre **reproducción**).

9

PRUEBAS PRECLÍNICAS

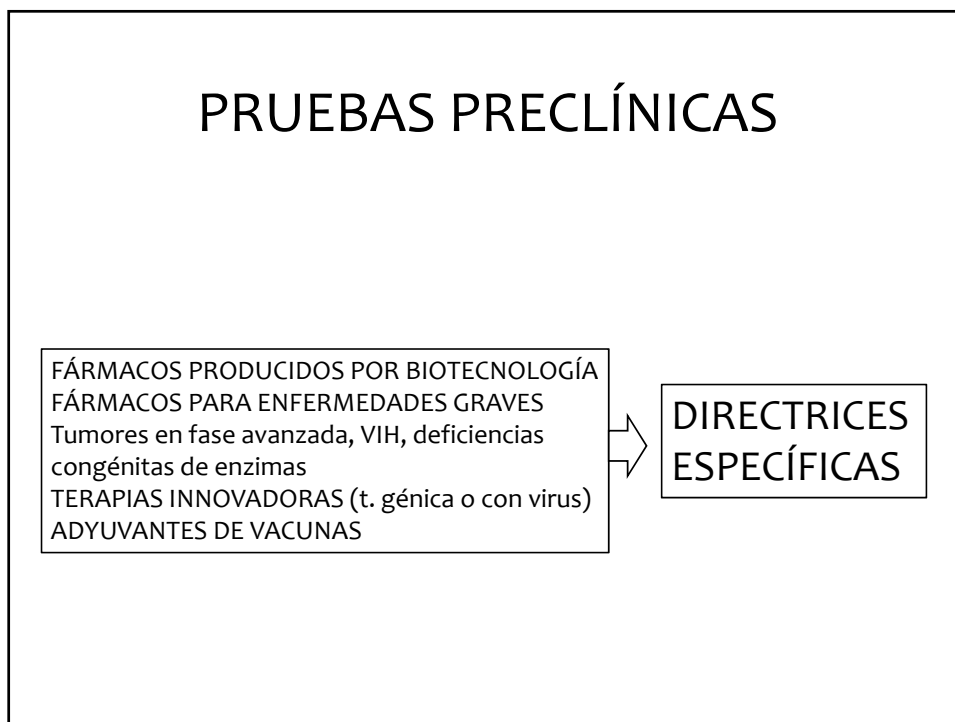
OBJETIVOS Y CONSIDERACIONES

- Radiofármacos:
 - toxicidad puede ir asociada a la dosis de radiación. Tener en cuenta los requisitos de los medicamentos y los aspectos de la dosimetría de la radiación.
- Excipientes:
 - investigar la toxicología y la farmacocinética cuando se utilice por primera vez en el ámbito farmacéutico.
- Degradación significativa durante el almacenamiento:
 - Tomar en consideración la toxicología de los productos de la degradación.

10



11



12

PRUEBAS PRECLÍNICAS

ESPECIE

- Ratón
- Rata
- Hamster
- Otro roedor
- Conejo
- Perro
- Primate no humano
- Otro mamífero no roedor
- No mamífero



VÍA DE ADMINISTRACIÓN

- Vía indicada para uso humano
- Oral
- Intravenosa
- Intramuscular
- Intraperitoneal
- Subcutánea
- Inhalatoria
- Tópica
- Otra

SELECCIÓN DE DOSIS MÁXIMA

Estudios de toxicidad general (para <math><1\text{g/d}</math>)

- 2000 mg/kg/day roedores
- 1000 mg/kg/day no-roedores
- 50 x dosis clínica (cualquier especie)

13

PRUEBAS PRECLÍNICAS



ESTUDIOS DE SEGURIDAD FARMACOLÓGICA Y FARMACODINAMIA

- 1) Para **identificar** propiedades farmacodinámicas indeseables que pongan en riesgo la salud humana
- 2) Para **evaluar** los efectos adversos observados en estudios pre y clínicos
- 3) Para **investigar** los **mecanismos de acción** de los efectos farmacodinámicos observados o sospechados

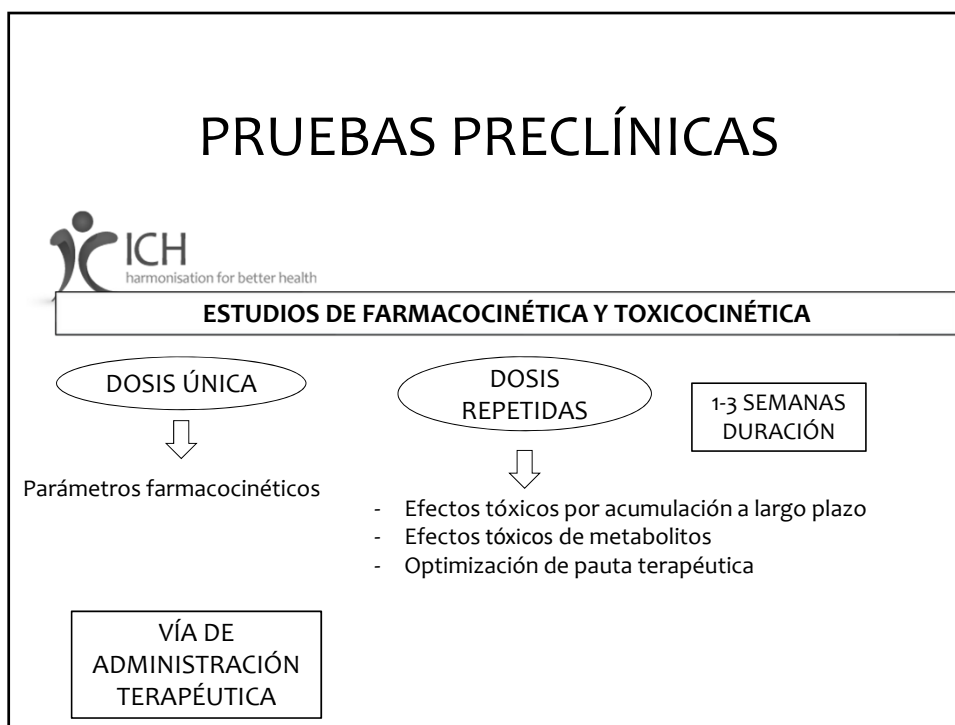


CARDIOVASCULAR: FC, ECG, Pa
 RESPIRATORIO: volumen tidal, saturación de oxígeno
 NERVIOSO: Actividad motora, cambios de comportamiento, coordinación, reflejo motor/sensorial, temperatura
 OTROS SISTEMAS: renal, GI, inmune...

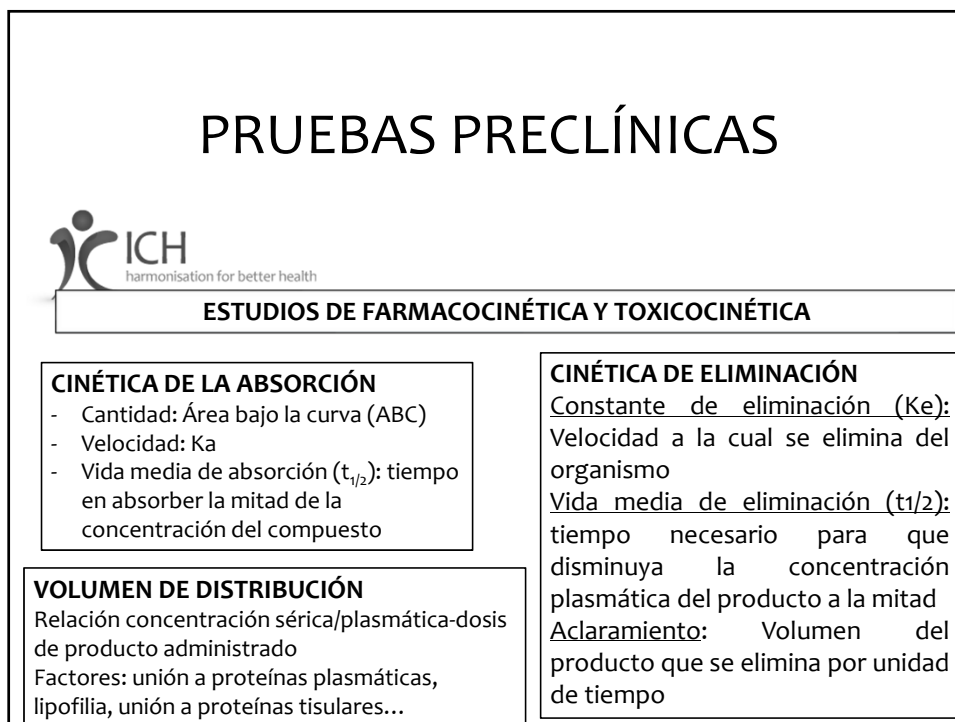
ENSAYOS T. DOSIS ÚNICA

IN VIVO/ IN VITRO

14



15



16

PRUEBAS PRECLÍNICAS



ESTUDIOS DE FARMACOCINÉTICA Y TOXICOCINÉTICA

CUANTIFICACIÓN DE EXPOSICIÓN:

- Concentración sangre/suero
- Compuesto original/metabolitos
- Estudiar diferencias entre especies en PK/TK
- Toma de muestras adecuada, basada en información previa
- Técnicas analíticas

INFORME TOXICOCINÉTICO

- Estimar cantidad y velocidad de ingreso del producto
- Órganos y tejidos involucrados en la distribución del producto
- Cantidad y ritmo de excreción del compuesto y metabolitos
- Rutas metabólicas
- Efectos tóxicos observados, órganos, dosis

17

PRUEBAS PRECLÍNICAS



TOXICIDAD AGUDA

- MÉTODO DE DOSIS FIJA
- PROCEDIMIENTO POR CLASE DE TOXICIDAD AGUDA
- PROCEDIMIENTO ARRIBA-ABAJO

18

PRUEBAS PRECLÍNICAS



TOXICIDAD DOSIS REPETIDAS

ENSAYOS EN
2 ESPECIES

DURACIÓN

La del ensayo clínico:

2 semanas- 6 meses en roedores

2 semanas- 9 meses en no roedores

19

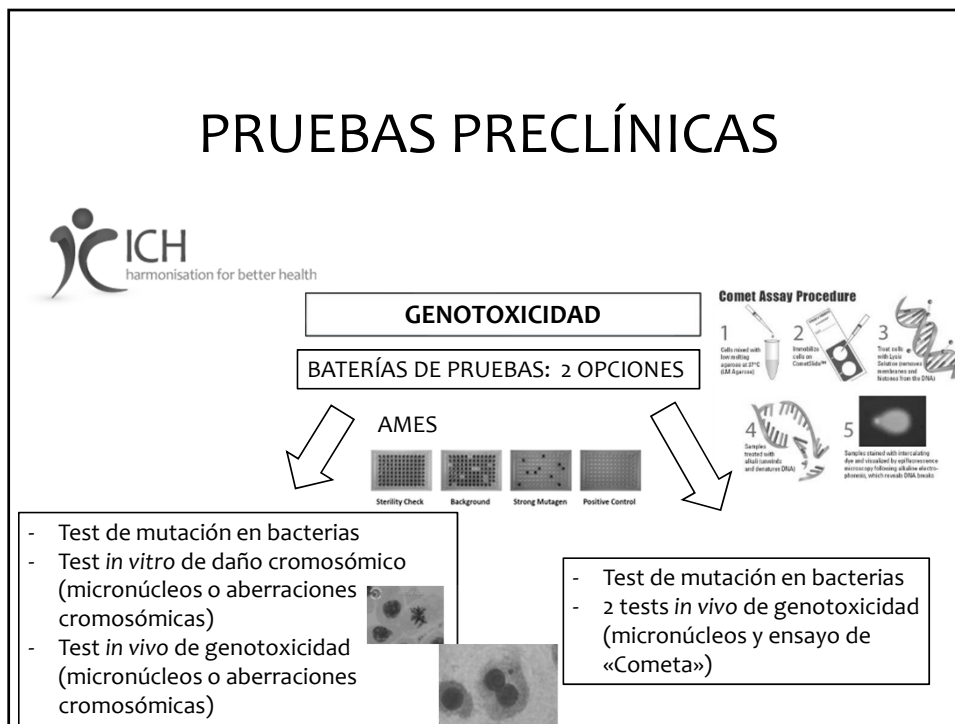
PRUEBAS PRECLÍNICAS



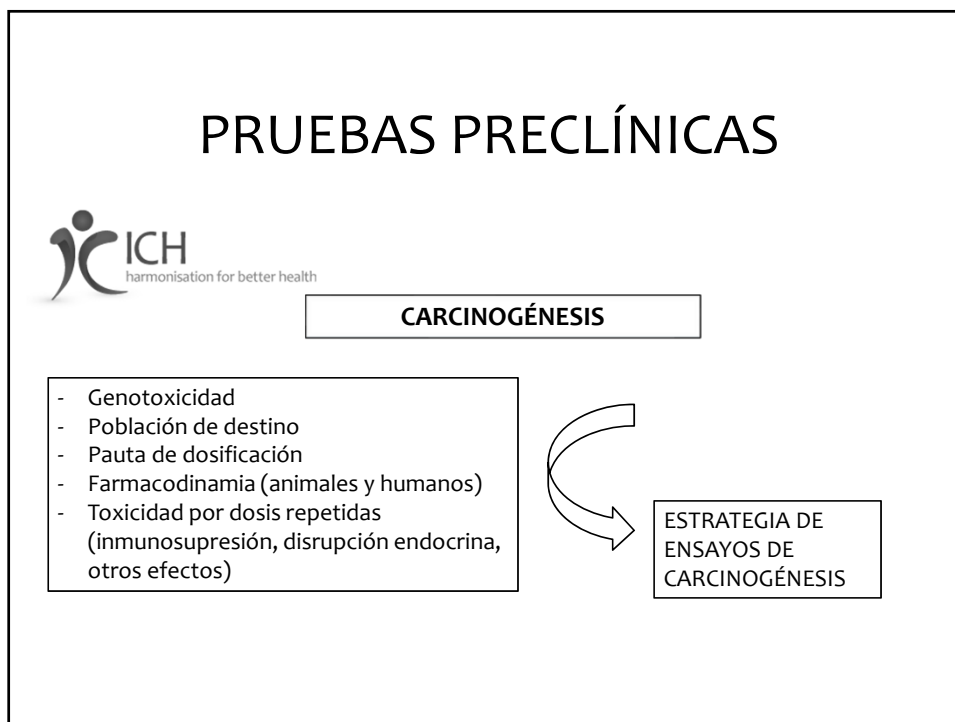
TOLERANCIA LOCAL

- En función de la vía de administración
- Estudio en estudios de toxicidad general
- Evaluación de signos clínicos, estudio macro y microscópico del punto de inoculación
- Fármacos de administración parenteral: estudio en zonas no intencionadas

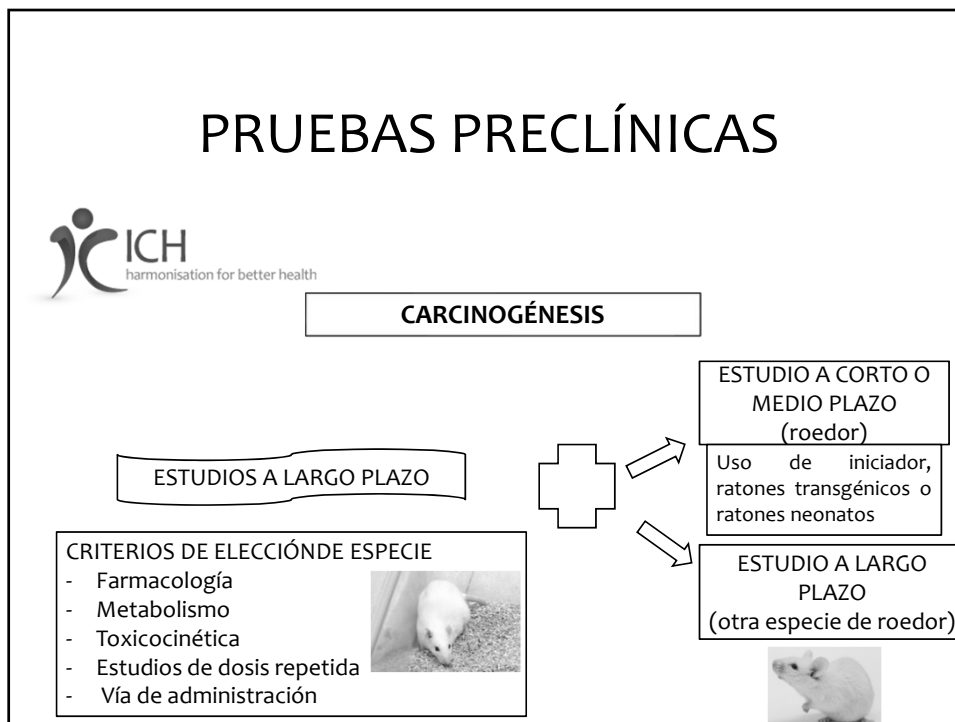
20



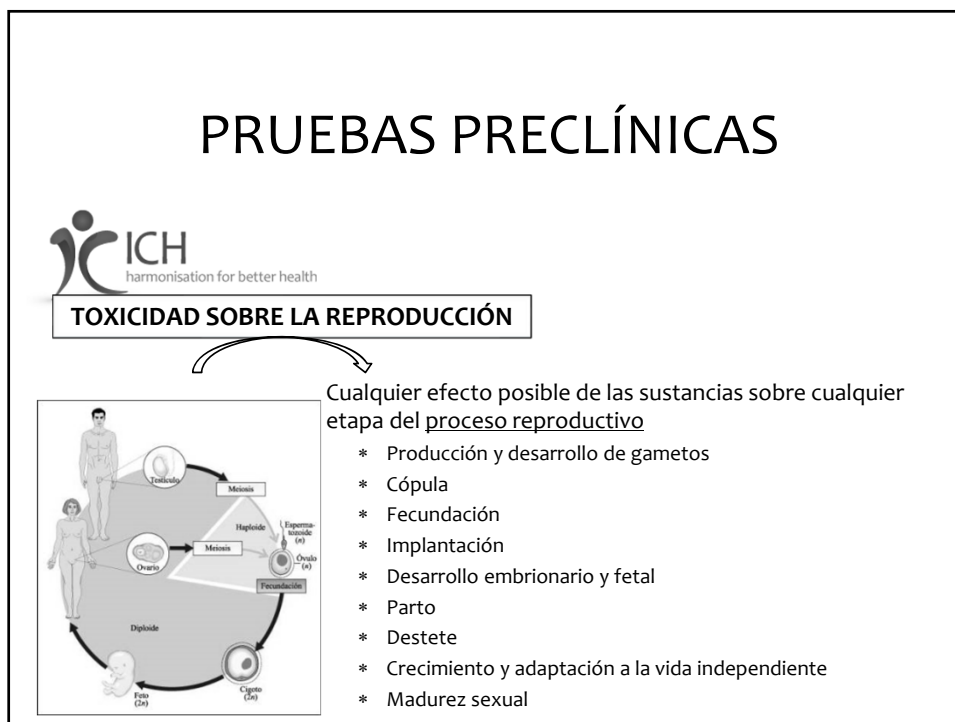
21



22



23

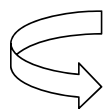


24

PRUEBAS PRECLÍNICAS



INMUNOTOXICIDAD



Aumento o disminución de la respuesta inmune como consecuencia de la exposición a compuestos tóxicos

Estudios de Toxicidad Estándar (STS)
Toxicidad crónica, 28 d, ratón



- Cambios hematológicos (linfocitos, granulocitos)
- Cambios en órganos del sistema inmune (peso, histología)
- Cambios en globulinas séricas
- Mayor incidencia de infecciones
- Mayor incidencia de tumores

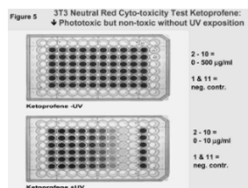
25

PRUEBAS PRECLÍNICAS



FOTOTOXICIDAD

- * Ensayo de fotosensibilización *in vitro* 3T3
- * Incubación de céls Balb/c 3T3
- * 1 h, 8 concentraciones
- * Irradiación → 24h: Citotoxicidad (disminución de la absorción del colorante vital rojo neutro)



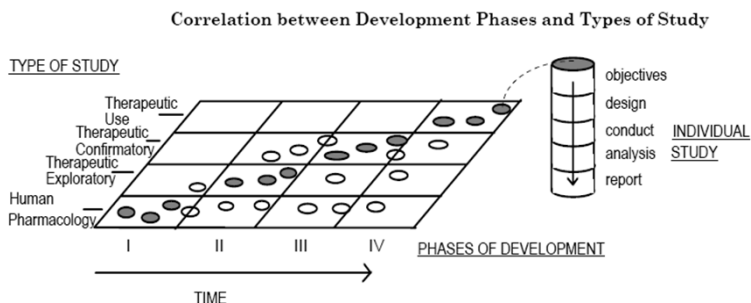
26

PRUEBAS CLÍNICAS

Type of Study	Objective of Study	Study Examples
Human Pharmacology	<ul style="list-style-type: none"> Assess tolerance Define/describe PK¹ and PD² Explore drug metabolism and drug interactions Estimate activity 	<ul style="list-style-type: none"> Dose-tolerance studies Single and multiple dose PK and/or PD studies Drug interaction studies
Therapeutic Exploratory	<ul style="list-style-type: none"> Explore use for the targeted indication Estimate dosage for subsequent studies Provide basis for confirmatory study design, endpoints, methodologies 	<ul style="list-style-type: none"> Earliest trials of relatively short duration in well-defined narrow patient populations, using surrogate or pharmacological endpoints or clinical measures Dose-response exploration studies
Therapeutic Confirmatory	<ul style="list-style-type: none"> Demonstrate/confirm efficacy Establish safety profile Provide an adequate basis for assessing the benefit/risk relationship to support licensing Establish dose-response relationship 	<ul style="list-style-type: none"> Adequate, and well-controlled studies to establish efficacy Randomised parallel dose-response studies Clinical safety studies Studies of mortality/morbidity outcomes Large simple trials Comparative studies
Therapeutic Use	<ul style="list-style-type: none"> Refine understanding of benefit/risk relationship in general or special populations and/or environments Identify less common adverse reactions Refine dosing recommendation 	<ul style="list-style-type: none"> Comparative effectiveness studies Studies of mortality/morbidity outcomes Studies of additional endpoints Large simple trials Pharmacoeconomic studies

27

PRUEBAS CLÍNICAS

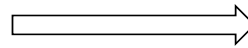


28

PRUEBAS CLÍNICAS

Estimación de Primera Dosis en humanos

- Pruebas preclínicas: TOXICOLOGÍA (NOEL)
- Farmacodinamia, características moléc
- Pruebas clínicas exploratorias:
 - Microdosis
 - Dosis única subterapéutica
 - Múltiples dosis



29

PRUEBAS CLÍNICAS

Estimación de Primera Dosis en humanos

- PRUEBAS CLÍNICAS EXPLORATORIAS:
 - Microdosis
 - Dosis total 100 µg (única o dividida)
 - Para investigar unión al receptor o distribución tisular
 - Dosis única subterapéutica
 - Para determinar parámetros farmacocinéticos con fármacos no marcados radiactivamente a dosis efectivas o próximas a éstas
 - Múltiples dosis
 - Hasta 14 d de duración
 - En 2 especies (roedor + no roedor)
 - Para determinar farmacocinética y farmacodinamia en humanos a dosis terapéuticas

30

PRUEBAS CLÍNICAS

A) Número de pacientes que suelen participar en los ensayos clínicos antes de la comercialización	
Fase	Número de pacientes
Fase I	25-50
Fase II	100-250
Fase III	150-1.000
Total	<2.500

B) Número de pacientes necesarios para detectar tres casos de una reacción adversa	
Incidencia de la reacción	Número de pacientes para detectar 3 casos
1 de cada 100	650
1 de cada 200	1.300
1 de cada 1.000	6.500
1 de cada 2.000	13.000
1 de cada 10.000	65.000

31

PRUEBAS CLÍNICAS

Característica	Ensayos clínicos	Práctica habitual
Número de pacientes	Pequeño	Mucho mayor
Duración	Corta	Larga
Tipo de pacientes	Adultos	Adultos, niños, ancianos, embarazadas
Indicaciones	Muy definida	Menos definida
Patologías concomitantes	Sin otras patologías	Con otras patologías
Posibilidad de interacciones	Limitada	Amplia
Dosis y pauta	Estandarizada	Variable
Cumplimiento terapéutico	Controlado	Descontrolado

32

FARMACOVIGILANCIA

Base de datos de EudraVigilance

<http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index.asp>

- Información sobre farmacovigilancia de los medicamentos de la UE

Reacciones adversas

Estudios postautorización

Sistema español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano

33

FARMACOVIGILANCIA

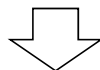
Prevenir

Detectar

Evaluar

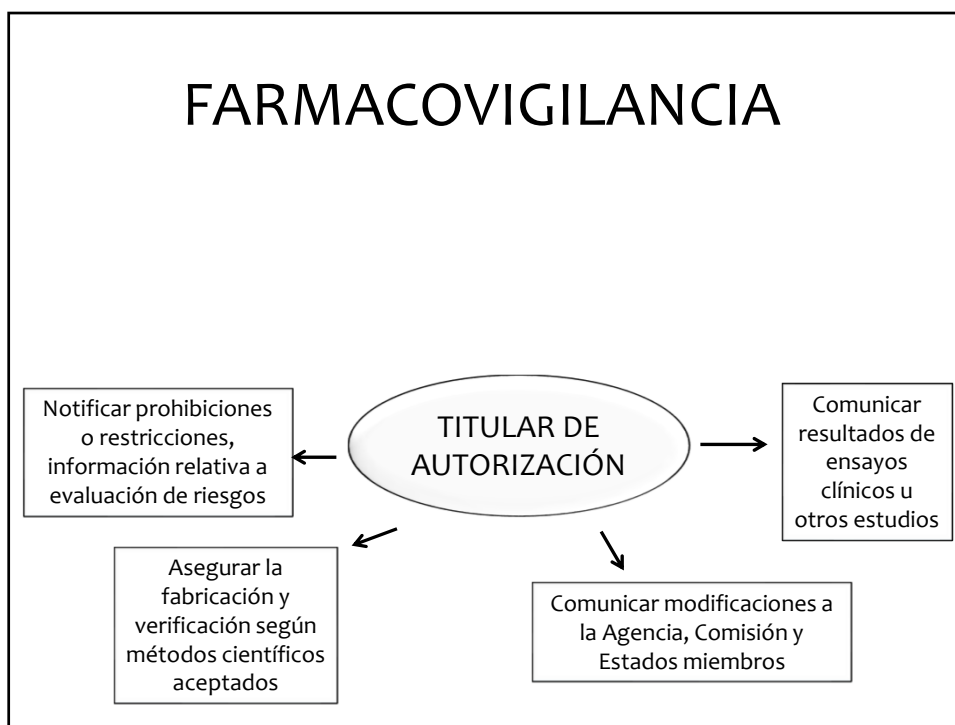


REACCIONES ADVERSAS



PROTEGER LA SALUD PÚBLICA

34



35

FARMACOVIGILANCIA

Bienvenidos | Benvinguts | Ongi etorri | Benvidos | Welcome

Buscar
 Siguenos:

[La AEMPS](#) | [Medicamentos de uso humano](#) | [Medicamentos veterinarios](#) | [Productos sanitarios](#) | [Cosméticos e higiene](#) | [Industria](#)

Portada

- Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano**
- Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios
- Incidencias de calidad de medicamentos
- Vigilancia de productos sanitarios
- Cosmetovigilancia
- Artículos divulgativos

Inicio > Vigilancia

Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano

Última actualización: 19/02/2014

- [Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano](#)
- [Comité Europeo de Farmacovigilancia \(PRAC\)](#)
- [Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano](#)
 - [Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos \(RAM\) de Uso Humano](#)
- [Comunicaciones de seguridad de medicamentos y medidas de prevención de riesgos](#)
- [Medicamentos sujetos a seguimiento adicional](#)
- [Legislación sobre Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano](#)
- [Eventos en farmacovigilancia \(reuniones, jornadas, etc.\)](#)
- [Otros temas de Farmacovigilancia: Planes, informes, etc.](#)
- [Información para la Industria Farmacéutica](#)

36

FARMACOVIGILANCIA



La Agencia toma las siguientes medidas sobre los medicamentos de uso humano autorizados por medio del procedimiento centralizado:

- Control de los resultados de las medidas de minimización de los riesgos previstos en los planes de gestión de riesgos
- Evaluación de las actualizaciones del sistema de gestión de riesgos
- Control de las informaciones registradas en la base de datos EudraVigilance.