

0842/CNFV/DNFV
Panamá, 14 de julio del 2014

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**



De: **MAGISTER JENNY VERGARA SIBAUSTE**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA INFORMATIVA

USO DE MEDICAMENTOS EN INDICACIONES Y OTRAS CONDICIONES NO APROBADAS (off-label)

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIAS Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Antes de salir al comercio y para optar por el registro sanitario, un medicamento debe pasar por un proceso de estudios preclínicos y clínicos; estos estudios son la evidencia científica primaria y establecen los lineamientos que se deben seguir a la hora de utilizarlo, prescribirlo o dispensarlo. Entre estos lineamientos está la indicación de uso, vía de administración, dosificación terapéutica, interacciones, reacciones adversas, contraindicaciones, precauciones, advertencias y toxicidad, y los mismos son plasmados en la ficha técnica del producto para que sea considerada por los profesionales de la salud antes de la prescripción y dispensación del medicamento y por los pacientes antes de su consumo¹.

El procedimiento de las autorizaciones de los medicamentos y de sus indicaciones fue introducido a finales de los años 60 a causa de los problemas iatrogénicos con talidomida y cloranfenicol. Actualmente en Europa desde 1995, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y las agencias reguladoras de medicamentos de otros países y en Panamá (Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud) son las que garantizan la autorización de comercialización de los productos farmacéuticos. Ningún **producto farmacéutico de uso humano puede ser comercializado sin esta autorización.**

En años anteriores la prensa de diferentes países recogía una noticia procedente de Estados Unidos según la cual una compañía farmacéutica multinacional había sido condenada a pagar una de las multas más elevadas en la historia de la farmacia (unos 358 millones de euros) por unos hechos sucedidos en el año 2000 y relacionados con prácticas promocionales fraudulentas. El hecho se refiere a la promoción de gabapentina en indicaciones terapéuticas diferentes de aquellas para las que, al comienzo de los años 90, habían sido autorizadas por la *Food and Drug Administration (FDA)*: el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático.⁶

Indicaciones de uso aprobadas

Significa el o los usos al cual se destina un medicamento una vez que se ha probado científicamente que su empleo para una finalidad determina es efectivo y seguro. Es decir, que dicho uso se justifica en términos de beneficio-riesgo que el medicamento proporciona en la prevención, diagnóstico, tratamiento, alivio o cura de una enfermedad o condición. Las indicaciones de uso se incluyen en la rotulación del medicamento cuando ellas han sido aprobadas por la Autoridad Sanitaria.²

La rotulación del medicamento consiste en cualquier leyenda, escrito, marca o prospecto que se adjunta, se incluye dentro, se acompaña o pertenece a cualquier medicamento, cosmético o dispositivo terapéutico, o se adhiere a cualquiera de los envases. Nótese que esta definición incluye no solamente el material escrito sobre el envase primario o sobre el paquete que la contiene, sino además, el material inserto².

Además, las indicaciones de uso están descritas en la ficha técnica (monografía) del medicamento, la cual reposa en el dossier de registro sanitario y en la información para prescribir que entregan los fabricantes a los profesionales de la salud, en cumplimiento con su responsabilidad de promocionar el uso correcto y ético de los medicamentos. Desde el punto de vista legal, el término indicación de uso debe ser aprobado por la Autoridad reguladora.

Cuando un medicamento se utiliza en condiciones diferentes de las descritas en la ficha técnica, ya sea por lo que se refiere a la vía de administración o dosificación utilizadas o bien debido al tipo de problema de salud y/o subgrupos de pacientes al que va dirigido, nos encontramos delante de un uso en indicaciones no autorizadas⁶.

El laboratorio farmacéutico tiene que presentar el resumen de la evidencia científica disponible y las características del producto que incluye las indicaciones, dosis, grupo de pacientes, vía de administración, precauciones, etc. para que sea autorizado por la agencia correspondiente. La información contenida en la ficha técnica así como toda la información orientada a la promoción ética del fármaco ha de contener la misma información que contiene el resumen de la evidencia científica aprobada.

Entre los factores que favorecen el uso de medicamentos en condiciones diferentes de las que se establecieron en el momento de su comercialización pueden estar: el desconocimiento del médico de las indicaciones autorizadas, la burocracia a la hora de solicitar el uso compasivo(en Panamá no está reglamentado) , los cambios demográficos (la comorbilidad asociada al envejecimiento), la inexistencia de otras alternativas en pacientes terminales, la publicidad y promoción de los medicamentos, el poco interés de la industria farmacéutica en investigar en ciertas patologías poco frecuentes o en grupos determinados de población (niños, embarazadas) o el elevado rechazo de los pacientes a participar en ensayos clínicos controlados hecho que conduce a una falta de datos y a un elevado grado de incertidumbre. **En contraposición, uno de los principales factores que inhibe el uso de medicamentos en indicaciones no autorizadas es el riesgo de aparición de efectos adversos.**

Responsabilidad profesional: La utilización de medicamentos en condiciones diferentes de las especificadas en su ficha técnica, constituye una actuación irregular. Esto no implica necesariamente que el medicamento se haya utilizado en pacientes a los cuales está contraindicado. Las precauciones y contraindicaciones relacionadas con los medicamentos se encuentran explícitamente en los prospectos de los medicamentos. Un médico al prescribir es el responsable de la elección del medicamento, dosis y pauta para cada paciente concreto. Esta decisión ha de ser realizada en base a la información disponible. Hay que recordar que, en caso contrario, un posible efecto adverso puede convertirse en un problema para el profesional de la salud ya que el laboratorio fabricante sólo es responsabiliza de la utilización en las indicaciones autorizadas y por este motivo los profesionales sanitarios podrían llegar a ser **especialmente vulnerables**⁶.

Para los pacientes: beneficios vs riesgos.

Hay que señalar que pueden aparecer también problemas de seguridad como es el caso de los efectos adversos en pacientes, que pudieran inclusive poner en peligro la vida del paciente.

Para la investigación y desarrollo de información sobre medicamentos.

El papel global que un nuevo medicamento acabará teniendo en la terapéutica no se conoce siempre desde el momento de su aparición en el mercado. Muchos de sus usos así como de su toxicidad emergen con posterioridad a su comercialización (experiencia clínica postcomercialización). Aunque la señal puede aparecer a raíz de un uso irregular

hay que recordar la necesidad de confirmar la eficacia y seguridad mediante la evaluación de estos tratamientos e incorporar la nueva información y la autorización de la nueva indicación, si procede, en la ficha técnica.

Para la Administración sanitaria: Una de las consecuencias relevantes es de tipo económico. De hecho **en nuestro entorno este uso irregular de medicamentos es uno de los protagonistas del incremento del gasto farmacéutico**. El uso de medicamentos, especialmente de los nuevos medicamentos, en indicaciones no autorizadas es por tanto una de las causas asociadas al incremento del gasto farmacéutico en el ámbito de la atención primaria.

La vía de administración del medicamento juega un papel fundamental de la respuesta terapéutica que pueda ejercer el medicamento en el paciente. La elección de una vía de administración, o una dosificación no aprobada de un medicamento coloca al paciente en un riesgo mayor de manifestar reacciones adversa o toxicidad relacionadas al medicamento.

La utilización de medicamentos por vías de administración distintas a la que figuran en el prospecto puede poner en riesgo la efectividad de la farmacoterapia, ya que si la vía seleccionada y no probada no logra la biodisponibilidad del medicamento es posible que no se logre el efecto terapéutico y si logra mas concentración en sangre de lo necesario puede exponer al pacientes a efectos tóxicos. Los medicamentos tienen formas farmacéuticas adecuadas a la vía de administración aprobada.

Por otra parte, el uso de fármacos *off- label* puede crear conflicto con las diferentes expectativas de diferentes colectivos: gestores de la sanidad, médicos, industria farmacéutica y pacientes. Así, los gestores de la sanidad pueden cuestionar la necesidad de pagar fármacos no aprobados para tratar una enfermedad, para indicaciones no aprobadas y finalmente, los pacientes desean medicamentos seguros, eficaces y accesibles. Sin embargo, siempre hay que recordar y tener presente que el medicamento aprobado es para beneficio de la población que lo requiere, monitoreando su eficacia, seguridad y calidad.

Para asegurar la efectividad y seguridad de los medicamentos, los laboratorios farmacéuticos deben tratar de maximizar los beneficios y minimizar los riesgos. Para la mayoría de los medicamentos, las medidas de minimizar los riesgos son suficientes. Ellas incluyen la correcta descripción en el prospecto de los usos del medicamento y de su seguridad y eficacia, además de las actualizaciones constantes provenientes de evaluaciones posteriores a la comercialización con respecto a nuevos beneficios, modificaciones en la fórmula y nuevas indicaciones si correspondiere, siempre que sea aprobada en la Autoridad Reguladora de Medicamentos.

Es necesario que los profesionales de la salud estén muy conscientes que son los responsables de la valoración beneficio- riesgo del uso del medicamento en un paciente. Y el uso del medicamento en indicaciones de uso, vía de administración y dosificación no aprobada supone un riesgo para los profesionales de la salud (en forma de responsabilidad legal), para el enfermo (porque la eficacia y seguridad del medicamento son poco conocidas) y no contribuye al progreso terapéutico, ya que los posibles efectos no son adecuadamente valorados.

Centro Nacional de Farmacovigilancia

La efectividad de un sistema nacional de farmacovigilancia depende directamente de la participación activa de los profesionales de la salud, los más idóneos para notificar las sospechas de reacciones adversas observadas en los pacientes durante la práctica diaria. Todos los profesionales de la salud (médicos, farmacéuticos, enfermeras, odontólogos y otros) deberían informar las reacciones adversas como parte de su responsabilidad profesional, aunque tengan dudas acerca de la asociación precisa con la medicación.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- 1) Seguir estrictamente las condiciones de uso, vía de administración, la posología autorizada y recomendada para cada medicamento.
- 2) Si un profesional de la salud mantiene duda sobre las condiciones de uso de un medicamento es preciso que consulte:
 - a) Con el representante médico del fabricante,
 - b) Los formularios de medicamentos de la instalación de salud,
 - c) El prospecto que contiene el medicamento,
 - d) Al farmacéutico o a otro colega,
 - e) También puede acceder a las bases de las autoridades reguladoras de medicamentos, como EMA, AEMS, FDA y otras reconocidas.
 - f) En Panamá consultar al Departamento de Registro Sanitario al correo registrofyd@minsa.gob.pa.
- 3) Recordar a los profesionales de la salud (médicos, enfermeras, farmacéuticos, odontólogos, entre otros) que nuestra profesión se debe a la salud de la población y al bienestar de la misma.

Ante las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y falla terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSA). Teléfono 512-9404; fax 512-9404; e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Fuentes Bibliograficas

1. Ley 1 de 10 de enero de 2001, "Sobre medicamentos y otros productos para la salud humana".
2. Arias, Tomas 1999: Glosario de medicamentos: Desarrollo evaluación y uso. Primera Edición. Organización Panamericana de la Salud.
3. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Organización Panamericana de la Salud, 2010.
4. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica http://www.sefh.es/fh/118_121v35n05pdf009.pdf.
5. "El uso de medicamentos para indicaciones no aprobadas". http://www.portalesmedicos.com/noticias/uso_medamentos_090506.htm
6. R. Madrilejos, A. Catalán 2004: Utilización de medicamentos en indicaciones no aprobadas en Butlletí d'informació terapèutica Vol. 16 num.4 <http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnextoid=3a82d8fe42b47310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=3a82d8fe42b47310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

SL/ME -----última línea-----

"Cambio en la salud, un compromiso de todos"

APARTADO POSTAL 2048; PANAMÁ 1. PANAMÁ

Teléfonos: (507) 212-9404/ 9162 y Facsímile: 212-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa