

ARTÍCULO DE REVISIÓN

IMPORTANCIA DE LA GESTIÓN DEL CORE DATA SHEET (CDS) COMO INSTRUMENTO PARA LA ACTUALIZACIÓN PERIÓDICA DE LA MONOGRAFÍA E INSERTO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS PARA USO HUMANO

Ávila Cásares, Carolina, Ramírez Telles, Mariana y Vargas Pacheco, Karol

Roche Centroamérica y El Caribe, Heredia, Costa Rica

Resumen: La región de Centroamérica y el Caribe cuenta con regulaciones para el registro de productos farmacéuticos para uso humano en los diferentes países y estas contemplan una serie de directrices relacionadas con el etiquetado. El objetivo de esta revisión es exponer la importancia de la gestión del Core Data Sheet (CDS) como instrumento para el desarrollo y la actualización de monografías e insertos de medicamentos innovadores para uso humano y su rol en el contexto de la región. Para ello, se realizó una búsqueda sistemática en diversas bases de datos con términos en inglés y español. Además, se consultaron guías internacionales de autoridades reguladoras estrictas, así como de la regulación local de los países de la región en relación con las monografías e insertos de medicamentos. De acuerdo con lo encontrado, el Core Data Sheet (CDS) constituye una fuente de información valiosa sobre seguridad y eficacia de medicamentos. Su implementación permite el desarrollo y la actualización de monografías e insertos de medicamentos innovadores de forma continua en la región de Centroamérica y Caribe.

Palabras clave: etiquetado de medicamentos, monografía, legislación de medicamentos. Fuente: BIREME.

Recibido: 3 enero 2018. Aceptado: 27 Febrero 2018. Publicado: 25 Abril 2018.

IMPORTANCE OF THE CORE DATA SHEET (CDS) MANAGEMENT AS AN INSTRUMENT FOR THE PERIODIC UPDATE OF THE MONOGRAPH AND LEAFLET OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

Abstract: The Central America and Caribbean region has regulations for the registration of pharmaceutical products for human use in the different countries and these include a serie of guidelines related to drug labeling. The objective of this review is to expose the importance of the Core Data Sheet (CDS) management as an instrument for the development and update of monographs and leaflets of innovative drugs for human use and its context in the region. A systematic search was made in diverse databases with keywords in English and Spanish. In addition, international guidelines from strict health authorities were consulted and local regulations of the countries were also assessed. According to the retrieved information, the Core Data Sheet (CDS) constitutes a valuable source of information of safety and efficacy of drugs. Its implementation allows the development and update of drug monographs and leaflets of innovative drugs in a continuous manner for the Central American and Caribbean regions.

Key words: drug labeling, monograph, drug legislation. Source: BIREME.

INTRODUCCIÓN

La región de Centroamérica y el Caribe cuenta con regulaciones para el registro de productos farmacéuticos para uso humano en los diferentes países y estas contemplan una serie de directrices relacionadas con el etiquetado. Este último tiene el propósito de brindar información clara y concisa a los profesionales de salud (HCPs) para mejorar el uso seguro y efectivo de los medicamentos [1].

El *Core Data Sheet* resume una gran cantidad de información disponible del producto cuando este se registra y debe reflejar la evidencia acumulada de los riesgos y beneficios inherentes a la terapia, a medida que se obtiene mayor información desde el lanzamiento del producto en el mercado [2].

Después del desarrollo del producto, esta información es sometida a las diferentes autoridades de salud como parte del proceso de obtención del registro sanitario [1]. La autoridad sanitaria podrá aprobar después de la debida

evaluación o solicitar los cambios que considere necesarios [3]. De este modo, el inserto contiene información del medicamento que fue evaluada y distribuida por el fabricante del producto después de la revisión y evaluación de la autoridad sanitaria correspondiente [4]. Su propósito consiste en brindar información completa e imparcial sobre la seguridad y prescripción a los profesionales de salud y tiene la intención de asistir en la evaluación del riesgo versus el beneficio del producto [4-5].

Conforme se adquiere nueva información tras la comercialización del producto y conforme el perfil de seguridad del medicamento cambia con el tiempo, se efectúan las debidas actualizaciones en la monografía e inserto [3-5]. El mejoramiento de la información escrita sobre los medicamentos representa una manera directa para mejorar la administración segura y adecuada a los pacientes [6].

Por lo anterior, el objetivo de esta revisión es exponer la importancia de la gestión del Core Data Sheet (CDS) como instrumento para el desarrollo y la actualización de monografías e insertos de medicamentos innovadores para uso humano y su rol en el contexto de la región de Centroamérica y el Caribe.

Costa Rica no escapa a esta realidad. Ejemplo del esfuerzo realizado para determinar la calidad de las tisanas comercializadas en este mercado ha sido el artículo realizado a partir de una marca costarricense de boldo [4]. Las pruebas empleadas para verificar la calidad se encuentran indicadas en el *Reglamento Técnico Centroamericano* (RTCA) 11.03.56.09 (Productos Farmacéuticos. Productos Naturales Medicinales para Uso Humano. Verificación de la Calidad) [5].

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: ScienceDirect®, ClinicalKey®, Ebsco Academic Search Complete, Embase®, Emerald Insight, Wiley Online Library, SpringerLink, Google Scholar, SciFinder, Proquest: Central y Proquest: Digital Dissertation and Theses en inglés y español con los términos de búsqueda: CDS, Company Core Data Sheet, inserto (y sus equivalentes en inglés), actualización de seguridad, Core Safety Information, información de seguridad de medicamentos, etiquetado y monografía.

Además, se consultó la guía de ICH (International Conference on Harmonization) E2C(R2): Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER) Guidance for Industry, la guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la guía de Health Canada sobre monografías de productos farmacéuticos, así como la guía de cambios relacionado con la seguridad (505(o)(4) del FD&C Act) de los medicamentos en el etiquetado emitida por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).

ANTECEDENTES

El Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) II introdujo el concepto del *Core Data Sheet* (con el contenido del Core Safety Information), aunque fue desarrollado y mejor definido por el CIOMS III, con la inclusión de un compendio de “Buenas Prácticas de información y etiquetado” para la información de seguridad tras la comercialización [7]. En 1995, el reporte del grupo de trabajo III del CIOMS fue realizado en respuesta a la necesidad de armonizar la información básica de seguridad del medicamento [8]. Este ha sido respaldado ampliamente por los fabricantes de la industria farmacéutica como un estándar en la preparación de CDS, insertos y el etiquetado de los productos [8].

Estas guías concluyen con el surgimiento del *Resumen de las Características del Producto* de la Unión Europea y los *Requerimientos Generales sobre el contenido y formato del Etiquetado de Medicamentos de prescripción para uso humano* de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) [8].

Las recomendaciones del grupo de trabajo CIOMS II creó la base de la guía E2C de la ICH, la cual fue modificada para añadir las recomendaciones del grupo de trabajo CIOMS V para la armonización y simplificación de los Reportes Periódicos de Seguridad (PSUR) [9]. Desde ese entonces, la monitorización continua de la seguridad de los productos ha sido de importancia para la inspección por parte de autoridades sanitarias [9].

CORE DATA SHEET (CDS)

En el lanzamiento de un nuevo producto, la compañía del medicamento innovador debe preparar un Core Data Sheet para el mismo, tomando en consideración la información disponible [10]. De acuerdo con la guía ICH E2C(R1), el Core Data Sheet (CDS) corresponde a un documento preparado por el titular del producto que contiene la información relevante de seguridad, indicaciones, dosificación, farmacología y otras áreas relativas al producto farmacéutico [11].

De la misma forma, la sección de seguridad del CDS es conocida como Core Safety Information (CSI), por sus siglas en inglés [13]. Esta contiene los datos de seguridad clave del producto comercializado [14]. Este documento fue originalmente definido por los grupos de trabajo CIOMS III y CIOMS IV [14]. Sin embargo, pueden existir adiciones en el etiquetado local más allá del contenido del CSI si es requerido por la autoridad sanitaria o la compañía [14]. De acuerdo con el reporte de estos grupos de trabajo, la información del CSI debe aparecer en el etiquetado de todos los países para ese medicamento, con la salvedad de que datos adicionales pueden ser agregados a nivel local para un país en particular [13].

El CDS (Core Data Sheet) refleja las condiciones de uso autorizadas para el medicamento por parte de la autoridad sanitaria: información suficiente del medicamento y su titular, así como las indicaciones terapéuticas para las cuales el medicamento ha sido aprobado [15]. Cuando no se dispone de un CDS para el producto, ya sea que el mismo solo está aprobado en un país o región o productos genéricos en el mercado por muchos años, la autoridad sanitaria debe especificar claramente la información de referencia que se debe utilizar [12].

Al mismo tiempo, de acuerdo con las recomendaciones de la guía de la ICH E2C (R2) [12], la preparación del CDS es una práctica común para los titulares de productos farmacéuticos. Esto se genera con el fin de emplearse como información de referencia del medicamento para la sección de riesgos del PBRER (Reportes de Evaluación Periódica de Riesgo/Beneficio), como para las indicaciones aprobadas para las cuales el beneficio es evaluado, ya que uno de los objetivos de los PBRER es analizar que la información obtenida durante el intervalo de reporte esté de acuerdo con el conocimiento previo del perfil riesgo/beneficio del producto e indicar si se ha efectuado algún cambio la información de referencia del producto. El titular del producto debe estudiar de forma continua si la revisión de esta información es requerida en caso de que se adquieran nuevos datos de seguridad [12].

Los medicamentos de reciente comercialización, a pesar de contar con aprobación de las Agencias de Referencia para su uso, continúan arrojando resultados de relevancia clínica debido a que los ensayos clínicos de fase I, II y III, incluyen un número de pacientes reducido que no permite detectar ciertas reacciones adversas relacionadas al medicamento que podrían categorizarse como poco frecuentes; además de llevarse a cabo en condiciones muy estandarizadas que limitan la extrapolación de sus resultados a las condiciones habituales de uso [16].

Por ello, una vez comercializados se debe continuar vigilando su seguridad durante todo el ciclo de vida del medicamento. [16]. Las autoridades competentes y los titulares de los productos deben adoptar medidas apropiadas para recopilar y cotejar todos los informes de sospechas de reacciones adversas asociadas con medicamentos para uso humano procedentes de fuentes no solicitadas, como por ejemplo: reportes espontáneos, reportes provenientes de publicaciones o literatura y fuentes no médicas; así como de fuentes solicitadas, donde destacan: ensayos clínicos, estudios no intervencionales, programas de uso del paciente post aprobación, programas de apoyo para pacientes, programas de manejo de enfermedades [17], y estudios epidemiológicos cuyos resultados permiten cuantificar el riesgo o establecer la eficiencia y la seguridad del producto bajo condiciones reales de utilización. [16] como resultado de la vigilancia post comercialización.

CONFECCIÓN DEL CORE DATA SHEET

El Core Data Sheet (CDS) reúne la información de referencia interna de un producto farmacéutico dentro de una compañía farmacéutica [18]. Puede ser visto como un documento con un texto que resume de forma continua la posición interna de la organización con respecto al contenido del etiquetado [18].

La creación de un CDS o bien la actualización del mismo, es una tarea que corresponde a la Casa Matriz de la compañía farmacéutica. Si se tiene un

producto nuevo, la creación de su CDS se basa en la información recolectada en los estudios pre-clínicos y clínicos del mismo.

Por el contrario, la actualización de un CDS de un producto que ya se encuentra en el mercado, se da gracias a los estudios post-comercialización del medicamento. Este documento corresponde al resumen oficial de la gran cantidad de información que está disponible cuando el medicamento está registrado, y debería reflejar la evidencia acumulada de sus beneficios y riesgos, a medida que más y más pacientes están expuestos a la droga durante los años posteriores al lanzamiento del producto en el mercado [10].

El elemento final de una estrategia regulatoria es la vigilancia a través del ciclo de vida del producto [19]. La información sobre los eventos adversos recolectada es analizada para una posible detección de una señal [11].

La detección de señales se basa en el monitoreo periódico de las bases de datos de sospechas de reacciones adversas disponibles, por ejemplo, las bases de datos del titular del producto, bases de datos nacionales, Eudravigilance y la base de datos del programa WHO (por sus siglas en inglés) para el control internacional de drogas (Vigibase) [20]. En dichas bases estas reacciones adversas pueden variar según su tamaño y/o remisión [20].

La guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en el módulo IX: "Gestión de señales", se centra principalmente en las señales que se originan en el monitoreo de los datos de los sistemas de notificación espontánea, sin embargo, todas las fuentes relevantes deben considerarse durante la gestión y monitoreo de las señales [20].

Estas señales son evaluadas posteriormente por un comité experto para estudiar su impacto y de esta manera, se formula un reporte [11]. Este es sometido al comité responsable de la evaluación de los medicamentos, quien puede utilizar la información para modificar el CDS inicial para

luego preparar información adecuada de uso local [11].

La calidad del Core Data Sheet que surgirá de estos reportes estará determinada por dos factores [10]: La farmacología clínica del producto, farmacovigilancia, farmacoepidemiología, farmacoeconomía e investigación de resultados, disciplinas que permiten la obtención de una cuenta equilibrada de los riesgos y beneficios de los medicamentos. La calidad de la interacción entre las autoridades reguladoras, compañías farmacéuticas y expertos médicos.

La calidad de las monografías e insertos locales estará determinada por [10]:

- La calidad del Core Data Sheet.
- El nivel o habilidades de comunicación de los representantes de las áreas de Asuntos Regulatorios dentro de la compañía farmacéutica.
- El marco político tanto de la compañía como de las regulaciones de cada país, las cuales son determinadas por el equilibrio obtenido entre los aspectos legales, regulatorios y educativos que contemplan estos insertos locales.

Una vez que un medicamento se aprueba para su comercialización, en conclusión, se sabe que, cuando se usa de acuerdo con la información aprobada del producto, sus beneficios superan a los riesgos [12]. Todo aquel material dirigido a las personas encargadas de la prescripción y dispensación de medicamentos deberá contener información tomada del inserto [21]. Sin embargo, el uso "off-label" puede surgir a través de muchas vías y usualmente vincula el uso de los medicamentos para tratar indicaciones clínicas no aprobadas o en subpoblaciones no aprobadas y es efectuado de forma frecuente en ausencia de información de soporte adecuada [22].

Las compañías farmacéuticas no sólo utilizan el CDS como herramienta de información para prescriptores y pacientes; sino que la elaboración de los mismos, permite armonizar los datos en cada afiliada a nivel global [23].

Al tomar como base el *Core Data Sheet*, surge una herramienta local, llamada *inserto*; elaborada como resultado del desarrollo de un medicamento, mediante la cual se publica la información aprobada por las Agencias de Referencia Internacionales para el uso racional de un producto determinado [25]. Con base en los resultados de las investigaciones científicas que demuestran la seguridad y eficacia de la administración en los seres humanos, se conforma la base para la prescripción de un producto determinado a nivel global [25]. Esta fuente de información es un método de comunicación importante sobre los datos del medicamento, especialmente cuando un nuevo producto es lanzado [26].

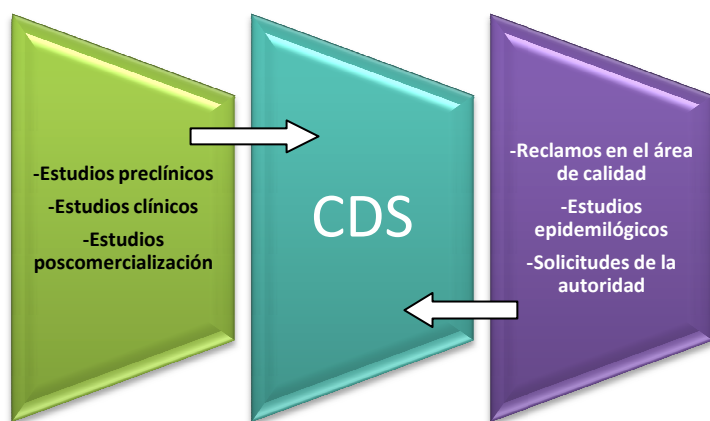


Figura n.º 1. Factores disparadores de un CDS. Fuente: Elaboración propia.

La creación de un Core Data Sheet permite a las compañías contar con un modelo de referencia por medio del cual se elabore el inserto local de cada producto [24]. El contenido de estos documentos no es negociable con las Autoridades Reguladoras locales ya que representa la posición de la

compañía a nivel global con respecto a la información esencial de seguridad que guiará al usuario en el uso y selección de un producto para uso humano [23].

El objetivo del etiquetado de los productos se basa en brindar información segura relativa al riesgo y beneficio, así como la seguridad y efectividad de un determinado producto dirigido a un usuario final (sea profesional de salud o paciente). Adicionalmente, estos documentos son de utilidad para las compañías farmacéuticas debido a que permiten determinar si la sospecha de una reacción adversa medicamentosa, por ejemplo; puede ser considerada como esperada o inesperada (en términos de naturaleza, severidad, especificidad o resultado de la reacción), con el fin de elaborar informes oportunos dirigidos a la Autoridad Reguladora local [23].

Otro aspecto importante a considerar dentro de las causas que pueden incrementar la periodicidad de la actualización del CDS por parte de la compañía, radica en el tipo de medicamento que se esté comercializando o investigando. De forma general, un producto biotecnológico sea innovador o biosimilar, va a requerir de estudios mucho más robustos y de mayor vigilancia poscomercialización, que cualquier producto químico tradicional [27].

Los productos farmacéuticos maduros o establecidos conciernen a los que la exclusividad en el mercado ha expirado, pero se siguen comercializando en volúmenes considerables por su efectividad y seguridad establecidas en algunas patologías y se han catalogado por las compañías farmacéuticas de esta forma para la gestión de sus marcas que cuentan con un largo tiempo en el mercado [28-29]. En comparación con los nuevos productos, estos consumen menor energía y recursos para su mantenimiento y promoción [28].

Los medicamentos biotecnológicos representan moléculas mucho más complejas, estructural y funcionalmente, que los químicos convencionales y esas diferencias técnicas entre ambos medicamentos son de tal magnitud, que no sólo

motivan a la elaboración de constantes actualizaciones de los insertos basadas en nuevos CDS, sino que propician la adopción de nuevas normas jurídicas que regulen su evaluación, aprobación y monitoreo [27].

DIMENSIÓN REGULATORIA: AUTORIDADES REGULADORAS ERICTAS Y ACTUALIZACIONES DE SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Una de las formas en las que la industria farmacéutica ha gestionado la comunicación de los riesgos de los productos es a través del etiquetado y su implementación por medio instrumentos como el Resumen de Características del Producto (SmPC) e Inserto con información al paciente (PIL) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y el inserto (PI, *package insert*) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) [24]. El contenido y estructura del etiquetado de los medicamentos se basan en guías locales [26]. A continuación, se mencionan guías que se relacionan con este proceso por parte de diferentes autoridades reguladoras estrictas que son de referencia en la práctica para las autoridades de la región de Centroamérica y el Caribe.

De acuerdo con la guía de Health Canada para la monografía de los productos farmacéuticos [30], este último documento se basa de forma primaria en la información sometida por la compañía responsable del producto y revisada por la autoridad como parte del proceso regulatorio de evaluación del medicamento. Así mismo, sirve como el estándar contra el cual el material promocional distribuido o patrocinado por la compañía de interés puede ser comparado. Las revisiones son iniciadas por parte de la compañía cuando se requiere una actualización significativa de la monografía del producto con el fin de incorporar adiciones u otros cambios relacionados con seguridad que sean necesarios como resultado de la disponibilidad de nueva información.

Por otro lado, el Resumen de las Características del Producto (SmPC) encontrado en EMA describe la

posición acordada sobre el producto entre el titular del medicamento y las autoridades reguladoras tras su evaluación. Este documento constituye la información base dirigida hacia los profesionales de salud sobre el uso seguro y eficaz de los medicamentos [31].

De la misma manera que los casos explicados anteriormente, el inserto o *package insert* (por su denominación en inglés según FDA) se crea para proveer información específica del medicamento hacia los prescriptores y se aprueba por parte de la autoridad reguladora con el apoyo del fabricante del producto [32].

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos emitió una guía en relación con los cambios de seguridad en el etiquetado al implementar la sección 505(o)(4) del FD&C Act [33]. Según la guía, la información que debe ser incluida es: Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones, Interacciones con otros medicamentos y Reacciones adversas, pero no está limitada a ellas. Del mismo modo, esta autoridad reguladora espera que las modificaciones que traten acerca de nuevos datos sobre riesgos serios asociados con los medicamentos, incluso aquellos que afecten a la clase del fármaco, son requeridos bajo la sección de 505(o)(4) del FD&C Act.

De acuerdo con el estudio realizado por Shimazawa R y Ikeda M., publicado en el año 2013 [26], existen diferencias sustanciales en la información de seguridad según el área terapéutica entre el etiquetado de los productos cuando se efectúa la comparación entre Estados Unidos, Japón y Reino Unido y se encontró que esta puede ser adaptada a las circunstancias locales del sistema de salud. En el estudio realizado por Shimazawa R y Ikeda M., publicado en el año 2013 [26], se señala la armonización de la regulación sobre la seguridad de los medicamentos como medio para la minimización de la duplicidad de esfuerzos y promover una comunicación eficiente de la seguridad del medicamento.

ACTUALIZACIÓN DE MONOGRAFÍAS E INSERTOS EN CENTROAMÉRICA Y EL CARIBE

El inserto es regulado en Centroamérica a través del Reglamento Técnico Centroamericano 11.01.02:04. Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano [34], lo cual aplica para los países firmantes de dicho reglamento. Por otra parte, Panamá reglamenta el proceso de registro de medicamentos y por ende, el contenido mínimo de la monografía e inserto en la documentación a someter por medio de la Ley 1, Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana [35].

Según el Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.59:11. Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Requisitos de registro sanitario [36], un inserto o prospecto está definido como: “la información técnico-científica que se adjunta al producto terminado y que contiene los datos necesarios para el uso seguro y eficaz del medicamento que lo contiene”. Por su parte, en esta reglamentación, la monografía corresponde a: “la descripción científico-técnica del perfil de seguridad y eficacia de un medicamento o producto farmacéutico”.

En los países de Centroamérica y el Caribe no se cuenta con una definición armonizada de información de seguridad de un medicamento. Sin embargo, de acuerdo con la guía 505(o)(4) del FD&C Act de una autoridad reguladora estricta como la FDA, la nueva información de seguridad de un producto farmacéutico corresponde a datos derivados de un estudio clínico, reporte de eventos adversos, estudio post-comercialización, literatura biomédica revisada por pares, información de identificación de riesgos. Así mismo, puede tomarse en cuenta otra que se considere apropiada con respecto a un riesgo serio o riesgo serio inesperado que esté asociado con el uso del medicamento y del que la autoridad se percate (puede ser con base en un nuevo análisis de información existente) desde que el medicamento fue aprobado, fue requerida una estrategia de

evaluación y minimización o desde la última revisión de la estrategia antes mencionada [33].

De la misma manera, de acuerdo al NFCARD (Normas Farmacológicas de Centroamérica y República Dominicana), en reunión de seguimiento a las recomendaciones de la Conferencia Panamericana para la Armonización Farmacéutica (agosto 2005) se decidió actualizar las Normas Farmacológicas existentes e incorporar nuevos productos con el objetivo de armonizar las condiciones bajo las cuales se registran los medicamentos. En este documento se definen las Normas Farmacológicas como: “el conjunto de condiciones y restricciones que establece la autoridad sanitaria como requisito para considerar el uso terapéutico de un fármaco y de sus asociaciones permitidas en el país, como seguro, eficaz y acorde con un balance riesgo/beneficio favorable en circunstancias de empleo racional” [37]. Dicha norma comprende la información mínima que debe imprimirse en las etiquetas, empaques y prospectos del producto farmacéutico, lo que genera vacíos regulatorios relacionados a Buenas Prácticas de Etiquetado a nivel de Centroamérica y República Dominicana.

Por otro lado, de los países localizados en el Caribe, en el caso de Cuba, la monografía e inserto de los productos para uso humano se encuentran normados por la Regulación No. 14-2009 del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos del Ministerio de Salud Pública, la cual contempla la información global que deben recibir los pacientes por parte del laboratorio fabricante. [38]. Sin embargo, en los países de habla no hispana en el Caribe no se dispone a la fecha de esta revisión de guías claras que rijan el proceso de actualización de inserto.

Las actualizaciones de seguridad de los medicamentos, como documentos preparados por el titular del producto de forma periódica, contienen toda la información relevante de seguridad y pueden cumplir con el siguiente formato y contenido: Core Data Sheet, la evaluación global de seguridad del producto, entre

otros [39]. Por ello, la pronta implementación de los datos recopilados a través del Core Data Sheet permiten a las compañías de medicamentos innovadores proporcionar información actualizada a los prescriptores y pacientes sobre el balance riesgo/beneficio del medicamento para los países de Centroamérica y Caribe donde se carece de guías claras sobre el contenido de seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos.

CONCLUSIONES

El Core Data Sheet constituye una fuente de información primaria y valiosa sobre seguridad y eficacia de medicamentos. Su implementación permite el desarrollo y la actualización de monografías e insertos de medicamentos innovadores de forma continua en la región de Centroamérica y Caribe.

La implementación de las actualizaciones de monografía e inserto en los productos farmacéuticos de uso humano, constituye un factor clave para el médico prescriptor y sus pacientes a la hora de utilizar las terapias.

Se encuentra la necesidad de actualización de las Normas y Reglamentos en Centroamérica y Caribe, en relación al etiquetado de los medicamentos.

ACLARACIÓN

Los autores de esta publicación son colaboradores de Roche Centroamérica y El Caribe. El contenido de este documento se basa en una revisión sistemática del tema y no representa la posición de la compañía al respecto.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Los autores de esta publicación son colaboradores de Roche Centroamérica y El Caribe y no han recibido financiamiento para esta publicación.

REFERENCIAS

1. Crowe B, Chuang-Stein C, Lettis S, Brueckner A. Reporting Adverse Drug Reactions in Product Labels. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2016; 50(4): 455-463.
2. Shrank W, Avorn J. Educating Patients About Their Medications: The Potential and Limitations of

- Written Drug Information. *Health Affairs*. 2007; 26 (3):731-740.
3. Baldrick P. Utility and importance of animal data in drug product labels. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2014; 69 (3): 546-557.
4. Watson K, Barash P. The New Food and Drug Administration Drug Package Insert: Implications for Patient Safety and Clinical Care. *Anesthesia & Analgesia*. 2009; 108(1):211-218.
5. Edwards L, Fletcher A, Fox A, Stonier P. Principles and Practice of Pharmaceutical Medicine. 2da ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2007. p. 541.
6. Shrank W, Avorn J. Educating Patients About Their Medications: The Potential and Limitations of Written Drug Information. *Health Affairs*. 2007; 26 (3):731-740.
7. Talbot J, Aronson J, Stephens M. Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 415.
8. Report of CIOMS Working Groups III and V. Preparing core safety information. *WHO Drug Information*. 2000; 14(1): 38.
9. Blum M. The Evolution of the Periodic Safety Update Report. *Pharmaceutical Medicine*. 2010; 24 (3):141-143.
10. Vander R. Impact of written drug information in patient package inserts: Acceptance and impact on benefit/risk perception [Ph. D]. Ghent University, Faculty of Medicine and Health Sciences, Heymans Institute of Pharmacology.; 2004. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Robert_Vander_Stichele/publication/292348929_Impact_of_written_drug_information_in_patient_package_inserts_Acceptance_and_impact_on_benefit_risk_perception/links/57cfd5fc08ae83b3746319c3/Impact-of-written-drug-information-in-patient-package-inserts-Acceptance-and-impact-on-benefit-risk-perception.pdf
11. Munasinghe T. Adverse drug reactions: monitoring, reporting and prevention. *Ceylon Medical Journal*. 2002; 47 (1):19-21.
12. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. ICH HARMONISED



- TRIPARTITE GUIDELINE. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) E2C(R2). 2012 p. 5-28.
13. Cobert B, Biron P. Practical drug safety from A to Z. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers, LLC.; 2009.
 14. Cobert B. 43. Drug Labeling. En: Cobert's Manual Of Drug Safety And Pharmacovigilance. 2da ed. Sudbury: Jones and Bartlett Learning, LLC; 2012. p. 224.
 15. Bombillar F. Drugs labelling, leaflets and packing in European pharmaceutical law with special reference to the Spanish and Italian cases. *Pharmaceuticals Policy & Law*. 2010; 12(3-4): 241-257.
 16. El ensayo clínico en España [Internet]. Madrid, España: Equipo de Diseño La Luna de Madrid, S.A.; 2001 [Fecha de acceso 19 Julio 2017]. Disponible en: http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_1031.pdf#page=153
 17. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). European Medicines Agency. Module VI-Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). 2017 p. 11-14.
 18. Hock S. The Company Core Data Sheet in Light of XML-Authoring and IDMP Master Data Implementation. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2017; 51 (3): 342-351.
 19. Tobin J, Walsh G. Medical Product Regulatory Affairs: Pharmaceuticals, Diagnostics, Medical Devices. 1st ed. Darmstadt: Wiley-Blackwell; 2008.
 20. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). European Medicines Agency. Module IX-Signal management (Rev 1). 2017 p. 7.
 21. Lara C, Arroyo V. ¿Consultamos la ficha médica de los medicamentos? *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2007; 8 (5): 1-8.
 22. Stafford R. Regulating Off-Label Drug Use — Rethinking the Role of the FDA. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358 (14): 1427-1429.
 23. Morell D. Use of MedDRA in Summary of Product Characteristics (SPCs). Presentation presented at; 2014; Vienna.
 24. Introduction to Core Labeling [Internet]. *diaglobal.org*. 2005 [fecha de acceso 17 Julio 2017]. Disponible en: [http://www.diaglobal.org/productfiles/27296/11022%20-%20session%201%20nijveldt%20slides%20\[compatability%20mode\].pdf](http://www.diaglobal.org/productfiles/27296/11022%20-%20session%201%20nijveldt%20slides%20[compatability%20mode].pdf)
 25. Shah S, Sesti A, Copley-Merriman K, Plante M. Quality of life terminology included in package inserts for US approved medications. *Quality Of Life Research* 2003; 12(8): 1107-1117.
 26. Shimazawa R, Ikeda M. Safety information in drug labeling: a comparison of the USA, the UK, and Japan. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2013; 22(3): 306-318.
 27. López Silva C. México retoma un liderazgo regulatorio sobre medicamentos biotecnológicos y biocomparables. *Gaceta Médica de México*. 2012; 83-90.
 28. Maintenance of Mature and Generic Products [Internet]. Sciformix- Scientific Process Organization. 2016 [Fecha de acceso 18 de Julio de 2017]. Disponible en: <http://www.sciformix.com/collateral/maintenance-mature-generic-products-pragmatic-approach/>
 29. Hansen N, Ellery T. Pharmaceutical lifecycle management. 1ra ed. Hoboken, N.J.: Wiley; 2012. p. 26.
 30. Minister of Health of Canada. GUIDANCE DOCUMENT: Product Monograph. Canada: Health Canada; 2017 p. 1-12.
 31. Edwards B, Chakraborty S. Risk Communication and the Pharmaceutical Industry. *Drug Safety*. 2012; 35 (11): 1027-1040.
 32. Melnick A. Package Inserts--Confusion or Clarity?. *AMWA Journal: American Medical Writers Association Journal*. 2008; 23(3): 121-124.
 33. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Safety Labeling Changes —Implementation of Section 505(o)(4) of the FD&C Act. Rockville: Center for Drug Evaluation and Research (CDER)/Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 2013.
 34. Reglamento Técnico Centroamericano N° RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano. [en línea] Panamá: Consejo de Ministros de Integración Económica; 2013. [Fecha de acceso 17 de julio de 2017]. Disponible en:



http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=78180&nValor3=98418¶m2=1&strTipM=TC&lResultado=1&strSim=simp

35. Ley 1 de 10 de enero de 2001, Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana. Decreto Ejecutivo No. 178. [en línea] Panamá: Asamblea Legislativa de Panamá; 2001. [Fecha de acceso 15 de enero de 2018] Disponible en: <http://www.acodeco.gob.pa/acodeco/uploads/pdf/Transparencia/Ley-1.pdf>
36. Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.59:11. Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Requisitos de registro sanitario. [en línea] Panamá: Consejo de Ministros de Integración Económica; 2013. [Fecha de acceso 17 de julio de 2017]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=77461&nValor3=97091¶m2=1&strTipM=TC&lResultado=4&strSim=simp
37. Normas Farmacológicas de Centroamérica y República Dominicana (NFCARD). [en línea] http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=71480&nValor3=86824&strTipM=TC
38. Textos para impresos e información para medicamentos de uso humano de producción nacional. (2018). La Habana, Cuba: Ministerio de Salud Pública, p.6.
39. Nahler G, Mollet A. Dictionary of pharmaceutical medicine. 2nd ed. Germany: Springer-Verlag/Wien; 2009. p. 59.

CORRESPONDENCIA

Ramírez Telles, Mariana

Correo: mariana.ramirez@roche.com

