

Manual para la  
adquisición y el  
suministro de productos  
de salud materna, del  
recién nacido y del niño  
de calidad asegurada



**USAID**  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

# AGRADECIMIENTOS

La elaboración de este manual estuvo a cargo de Wallada Im-Amornphong y Alessandra Tomazzini, y Melanie Larson de Concept Foundation se encargó de la compilación en nombre del USAID Programa de Cadena de Suministros de Salud Global-Adquisiciones y Gestión de Suministros (Global Health Supply Chain – Procurement and Supply Management, GHSC-PSM). El equipo agradece la investigación que realizó el difunto Ian Hayter en colaboración con el manual. También nos gustaría agradecer especialmente a Beth Yeager (GHSC-PSM), Helen Petach, Debbie Armbruster de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (United States Agency for International Development, USAID) y Lawrence Evans, y a otros colegas del programa de Promoción de la Calidad de Medicamentos de la Farmacopea de Estados Unidos por sus valiosas contribuciones y comentarios, que sirvieron de guía para el informe.

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

GLOSARIO

MÓDULO I: ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD EN ADQUISICIONES

MÓDULO II: ENFOQUE PRAGMÁTICO PARA ASEGURAR LA CALIDAD DE LOS PRODUCTOS DE MNCH

MÓDULO III: INFORMACIÓN TÉCNICA PARA PRODUCTOS DE MNCH QUE SALVAN VIDAS

OXITOCINA

ANEXO SOBRE LA OXITOCINA

PARTE 1: DATOS CLÍNICOS

PARTE 2: CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL CONTROL DE CALIDAD

MISOPROSTOL

ANEXO SOBRE EL MISOPROSTOL

PARTE 1: DATOS CLÍNICOS

PARTE 2: CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL CONTROL DE CALIDAD

SULFATO DE MAGNESIO

ANEXO SOBRE EL SULFATO DE MAGNESIO

PARTE 1: DATOS CLÍNICOS

PARTE 2: CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL CONTROL DE CALIDAD

GENTAMICINA

ANEXO SOBRE LA GENTAMICINA

PARTE 1: DATOS CLÍNICOS

## Índice

PARTE 2: CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL CONTROL DE CALIDAD	
DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA 7,1 %	
ANEXO DEL DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA 7,1 %	
PARTE 1: DATOS CLÍNICOS	
PARTE 2: CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL CONTROL DE CALIDAD	
AMOXICILINA	
ANEXO SOBRE LA AMOXICILINA	
PARTE 1: DATOS CLÍNICOS	
PARTE 2: CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL CONTROL DE CALIDAD	
REHIDRATACIÓN ORAL	
ANEXO SOBRE LA REHIDRATACIÓN ORAL	
PARTE 1: DATOS CLÍNICOS	
PARTE 2: CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL CONTROL DE CALIDAD	
CINC	
ANEXO SOBRE EL CINC	
PARTE 1: DATOS CLÍNICOS	
PARTE 2: CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL CONTROL DE CALIDAD	

# INTRODUCCIÓN

*El Manual para la adquisición y el suministro de productos de salud materna, del recién nacido y del niño de calidad asegurada* tiene como objetivo ayudar a las agencias de adquisición a establecer un sistema de aseguramiento de la calidad (AC) para la adquisición de productos de salud materna, del recién nacido y del niño (maternal, newborn, and child health, MNCH). Proporciona información completa sobre los requisitos de calidad específicos que deben cumplirse para asegurar la calidad, la seguridad y la eficacia de los productos de MNCH a lo largo de toda la cadena de suministro hasta el punto de uso por parte de los pacientes.

La adquisición de productos de calidad asegurada es uno de los pasos más importantes para la protección de la seguridad de los pacientes. Las agencias de adquisición deben elaborar y mantener un sistema de aseguramiento de calidad de conformidad con el *Sistema Modelo de Aseguramiento de la Calidad (Model Quality Assurance System for Procurement Agencies, MQAS)* para agencias de adquisición de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>1,2</sup>

La calidad de cualquier producto farmacéutico debe evaluarse en función de las normas y los estándares internacionales. Lo ideal sería que las agencias de adquisición confiaran en la Precalificación (Prequalification, PQ) de la OMS, en la aprobación de la Autoridad Reguladora Rigurosa (Stringent Regulatory Authority, SRA) o en la recomendación del Panel de Revisión de Expertos (Expert Review Panel, ERP) de la OMS para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos que adquieren. Sin embargo, es cierto que muchos productos de MNCH no están cubiertos por los mecanismos de PQ o ERP de la OMS. Aunque existen algunos productos de MNCH aprobados por la SRA, muchos de ellos solo están disponibles en países desarrollados o se ofrecen a precios poco competitivos a nivel internacional. Si los productos precalificados por la OMS, aprobados por la SRA y recomendados por el ERP no están disponibles o no son suficientes, las agencias de adquisición tienen dos opciones para calificar los productos farmacéuticos que desean adquirir:

- Basarse en la evaluación realizada por la autoridad nacional reguladora de medicamentos (national medicine regulatory agency, NMRA), la cual debe abordarse con cautela, ya que muchos países de ingresos bajos y medianos

---

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. 2014. "Model Quality Assurance System for Procurement Agencies". Anexo 3 en *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Informe 48. Serie de informes técnicos de la OMS, n.º 986. Ginebra: OMS. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21492en/s21492en.pdf>

<sup>2</sup> Organización Mundial de la Salud. 2014. "Assessment Tool Based on the Model Quality Assurance System for Procurement Agencies: Aide-Memoire for Inspection". Anexo 4 en *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Informe 48. Serie de informes técnicos de la OMS, n.º 986. Ginebra: OMS. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21468en/s21468en.pdf>

tienen sistemas normativos débiles y es posible que no evalúen la calidad, la seguridad ni la eficacia de los productos farmacéuticos en comparación con un nivel estándar de exigencia.

- Establecer sus propios procedimientos de evaluación de acuerdo con las normas internacionales, lo que requiere un nivel de recursos y capacidad que a menudo no está disponible en los países de ingresos bajos y medianos.

Dadas estas limitaciones, es necesario un enfoque pragmático para asegurar la calidad de los productos de MNCH adquiridos por las agencias de adquisición con el objetivo de optimizar el rendimiento general de los mecanismos existentes (PQ de la OMS, aprobación de la SRA, recomendación del ERP, aprobación de la NMRA, evaluación interna).<sup>3</sup> Esto implica el uso de una evaluación abreviada, que incluya solamente las NMRA reconocidas, y la aplicación de diferentes requisitos de control de calidad en la supervisión antes y después del envío, y después de la comercialización. Esto debería permitir a las agencias de adquisición acceder a productos de MNCH de calidad adicional, más allá de la cobertura de la PQ de la OMS, la SRA o el ERP.

El objetivo a largo plazo debería ser desarrollar la capacidad de las agencias de adquisición de los países de ingresos bajos y medianos para que puedan precalificar los productos que desean adquirir de conformidad con normas rigurosas. Las NMRA también deben fortalecer su propia capacidad y avanzar hacia el objetivo a largo plazo de alcanzar el estatus de la SRA. Esto se puede abordar mediante una mayor participación activa de las NMRA en la evaluación de los expedientes y las inspecciones de las buenas prácticas de fabricación (Good Manufacturing Practices, GMP) realizadas por el Equipo de precalificación de la OMS: Medicamentos (PQTm [Prequalification Team Medicines] de la OMS) o a través de iniciativas regionales de armonización de registros. Las agencias de adquisición y las NMRA en conjunto pueden optimizar el uso de conocimientos técnicos limitados mediante la armonización y la normalización, así como reducir la duplicación de esfuerzos y el plazo de producción para que los pacientes accedan a los productos de calidad.

Este manual se divide en tres módulos:

- **El Módulo I** describe el aseguramiento de la calidad general para las adquisiciones según el Sistema Modelo de Aseguramiento de la Calidad (MQAS) de la OMS, incluida la precalificación (selección) de productos farmacéuticos y fabricantes, la compra de productos precalificados, la recepción y el almacenamiento de los productos comprados, la distribución de los productos recibidos y la reevaluación (supervisión) de los productos farmacéuticos y los fabricantes.
- **El Módulo II** establece un enfoque pragmático para asegurar la calidad de los productos de MNCH que las agencias de adquisición con recursos limitados pueden aplicar al evaluar los productos para su precalificación y adquisición.

---

<sup>3</sup> Moore, T., D. Lee, N. Konduri y L. Kasonde. 2012. *Assuring the Quality of Essential Medicines Procured with Donor Funds*. Health, Nutrition and Population (HNP) discussion paper. Washington, DC: Banco Mundial. Organización Mundial de la Salud. Sin fecha.

- El **Módulo III** proporciona información técnica útil sobre los productos de MNCH que salvan vidas, enumerados por la Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Básicos para la Supervivencia de Mujeres y Niños (United Nations Commission on Life-Saving Commodities for Women and Children, UNCoLSC), que las agencias de adquisición pueden utilizar para establecer especificaciones técnicas para los productos que se van a precalificar.

# GLOSARIO

Las siguientes definiciones se aplican a los términos utilizados en este manual. Pueden tener significados diferentes en otros contextos.

**INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO (ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT, API):** una sustancia o compuesto para la fabricación de un producto farmacéutico como compuesto (ingrediente) terapéuticamente activo.

**LIBERACIÓN DEL LOTE:** el proceso realizado por la unidad de control de calidad del fabricante al liberar un lote o lote de ingrediente farmacéutico activo (API) o producto farmacéutico terminado (finished pharmaceutical product, FPP) al mercado a partir de una revisión de todos los registros de fabricación y control, para determinar el cumplimiento de todas las especificaciones y los procedimientos escritos, aprobados y establecidos.

**CERTIFICADO DE ANÁLISIS (CERTIFICATE OF ANALYSIS, COA):** la lista de los procedimientos de prueba aplicados a una muestra concreta, con los resultados obtenidos y los criterios de aceptación aplicados. Indica si la muestra cumple la especificación.

**CERTIFICADO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO (CERTIFICATE OF PHARMACEUTICAL PRODUCT, CPP):** un certificado expedido para un solo producto en el formato recomendado por la OMS, el cual establece la condición del producto farmacéutico y la del solicitante del certificado en el país exportador. Lo emite la autoridad competente del país exportador de conformidad con los requisitos de la autoridad competente del país importador.

**DOCUMENTO TÉCNICO COMÚN (COMMON TECHNICAL DOCUMENT, CTD):** un formato común para la presentación de información sobre la calidad, seguridad y eficacia a las autoridades reguladoras usado en los países miembros de la Conferencia Internacional sobre Armonización (International Conference on Harmonisation, ICH) de los Requisitos Técnicos para el Registro de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano adoptado por otros países no miembros. El DTC se organiza en cinco módulos. El Módulo 1 es específico para cada región y los Módulos 2 a 5 son comunes para todas las regiones. El Módulo 1 incluye información administrativa e información de prescripción. El Módulo 2 contiene los resúmenes del CTD, incluido el resumen general de la información de calidad, la descripción y el resumen no clínicos, y la descripción y el resumen clínicos. Como base para los resúmenes del CTD, el Módulo 3 incluye información detallada sobre temas de calidad, el Módulo 4 contiene los informes de los estudios no clínicos y el Módulo 5 contiene los informes de los estudios clínicos.

**PRODUCTO COMPARADOR:** un producto farmacéutico que puede reemplazar al producto multifuente en la práctica clínica. El producto comparador suele ser el producto

innovador, para el que se han establecido la eficacia, la seguridad y la calidad. Si el producto innovador ya no se comercializa en la jurisdicción, el principio de selección descrito en la Guía para la selección de productos farmacéuticos comparadores para la evaluación de la equivalencia de productos multifuente intercambiables (genéricos) (Guidance on the Selection of Comparator Pharmaceutical Products Equivalence Assessment of Interchangeable Multisource [Generic] Products) (Serie de Informes Técnicos de la OMS, n.º 992, anexo 8 [2015]) debe utilizarse para identificar un producto comparador alternativo adecuado.

**TRATAMIENTO DE RECLAMACIONES:** un proceso de recepción, registro, investigación e implementación de acciones correctivas y preventivas apropiadas para cualquier reclamación y otra información relacionada con productos potencialmente defectuosos, recibida por una empresa de acuerdo con las GMP.

**FABRICANTE CONTRATADO:** un fabricante que realiza algún aspecto de la fabricación en nombre del fabricante principal.

**DISTRIBUCIÓN:** la adquisición, compra, tenencia, almacenamiento, venta, suministro, importación, exportación o movimiento de productos farmacéuticos, con excepción de la distribución o el suministro de productos farmacéuticos directamente a un paciente o a su agente.

**PANEL DE REVISIÓN DE EXPERTOS (ERP):** se trata de una entidad de asesoramiento independiente de expertos técnicos coordinada por la OMS. El ERP es un servicio para las agencias de adquisición o los organismos de financiamiento. El ERP evalúa los riesgos de calidad de los productos farmacéuticos que aún no cumplen con todos los requisitos de calidad rigurosos y, a partir de criterios transparentes fundamentados en la ciencia, proporciona asesoramiento con el objetivo de ayudar en la toma de decisiones relativas a las adquisiciones de duración limitada.

**MEDICAMENTOS FALSIFICADOS:** productos farmacéuticos que de manera deliberada o fraudulenta sufrieron la tergiversación de su identidad, composición o fuente.

**PRODUCTO FARMACÉUTICO TERMINADO (FPP):** una forma farmacéutica acabada de un producto farmacéutico que ha pasado por todas las etapas de fabricación, incluido el empaque en su envase final y el etiquetado.

**BUENAS PRÁCTICAS DE DISTRIBUCIÓN (GOOD DISTRIBUTION PRACTICES, GDP):** la parte del aseguramiento de la calidad que asegura el mantenimiento de la calidad de un producto farmacéutico mediante un control adecuado de las distintas actividades que se llevan a cabo durante la distribución, así como la proporción de una herramienta para proteger el sistema de distribución de productos farmacéuticos falsificados, no aprobados, importados ilegalmente, robados, de calidad inferior, adulterados o de marcas falsas.

**BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN (GMP, TAMBIÉN CONOCIDAS COMO cGMP O BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN ACTUALES):** la parte del aseguramiento de la calidad que asegura que los productos se fabriquen y controlen de manera coherente según las normas de calidad adecuadas para el uso al que están destinados y de acuerdo con lo exigido por la autorización de comercialización.

**BUENAS PRÁCTICAS DE ALMACENAMIENTO (GOOD STORAGE PRACTICES, GSP):** la parte del aseguramiento de la calidad que asegura el mantenimiento de la calidad de los productos farmacéuticos mediante un control adecuado durante el almacenamiento.

**PRODUCTO INNOVADOR:** en general, el producto farmacéutico que se autorizó primero para su comercialización (normalmente como producto patentado) a partir de la documentación de su eficacia, seguridad y calidad.

**CONFERENCIA INTERNACIONAL SOBRE ARMONIZACIÓN (ICH) DE LOS REQUISITOS TÉCNICOS PARA EL REGISTRO DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO:** una iniciativa en la que participan organismos reguladores y expertos de la industria farmacéutica de los Estados Unidos, Europa y Japón, que se estableció para formular recomendaciones sobre las formas de lograr una mayor armonización en la interpretación y aplicación de las directrices técnicas y los requisitos para el registro de los productos, con la finalidad de asegurar que los medicamentos seguros, eficaces y de calidad asegurada se desarrollen y registren de la manera más eficaz en cuanto a la utilización de los recursos.

**CONVOCATORIA DE MANIFESTACIONES DE INTERÉS (EXPRESSION OF INTEREST, EOI):** invitación a las partes interesadas (por ejemplo, fabricantes u otros proveedores) a que presenten una manifestación de interés (EOI) a la agencia de adquisición en un plazo determinado, con el fin de participar en el procedimiento de precalificación de determinados productos. Una EOI debe ir acompañada de la información requerida sobre el producto o los productos en cuestión.

**FABRICACIÓN:** todas las operaciones de compra de materiales y productos para la producción, el control de calidad, el lanzamiento, el almacenamiento y la distribución de productos farmacéuticos, así como los controles relacionados.

**FABRICANTE:** una empresa que lleva a cabo operaciones de producción, empaque, reempaque, etiquetado y reetiquetado de productos farmacéuticos.

**AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** también conocida como licencia de producto o certificado de registro. Un documento legal emitido por una autoridad reguladora de medicamentos que autoriza la comercialización o distribución gratuita de un producto médico en el país correspondiente después de la evaluación de su seguridad, eficacia y calidad. En términos de calidad, establece la composición y formulación detalladas del producto médico y los requisitos de calidad del producto y sus ingredientes. También incluye detalles de empaque, etiquetado, condiciones de almacenamiento, vida útil y condiciones de uso aprobadas.

**AUTORIDAD NACIONAL REGULADORA DE MEDICAMENTOS (NMRA):** un organismo nacional que administra todas las actividades reguladoras de los medicamentos, incluidas, como mínimo, todas las siguientes funciones de conformidad con la legislación nacional sobre medicamentos:

- otorgamiento de la autorización de comercialización de productos nuevos y variaciones de productos existentes;
- inspección de las buenas prácticas de fabricación (GMP);

- inspección y otorgamiento de licencias a fabricantes, mayoristas y distribuidores;
- realización de pruebas de laboratorio de control de calidad;
- supervisión de los efectos adversos de los medicamentos (farmacovigilancia);
- control de los ensayos clínicos;
- supervisión posterior a la comercialización de la calidad de los productos médicos;
- proporción de información sobre los medicamentos y promoción del uso racional de los medicamentos;
- operaciones de cumplimiento.

#### **PROGRAMA DE COOPERACIÓN DE INSPECCIÓN FARMACÉUTICA**

**(PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME, PIC/S):** un acuerdo de cooperación informal y no vinculante entre las autoridades reguladoras en materia de buenas prácticas de fabricación (GMP) de medicamentos de uso humano o veterinario. Está abierto a cualquier autoridad que disponga de un sistema de inspección riguroso de GMP. El objetivo de PIC/S es armonizar los procedimientos de inspección en todo el mundo mediante la elaboración de normas comunes en el ámbito de BPF y ofrecer oportunidades de capacitación a los inspectores. También tiene la finalidad de facilitar la cooperación y la creación de una red de contactos entre las autoridades competentes y las organizaciones regionales e internacionales, con lo que se reforzará la confianza mutua.

**PRODUCTO FARMACÉUTICO:** cualquier sustancia o combinación de sustancias comercializadas o fabricadas para ser comercializadas para el tratamiento o la prevención de enfermedades en seres humanos, con la finalidad de realizar un diagnóstico médico en seres humanos o para restablecer, corregir o modificar las funciones fisiológicas en seres humanos.

**FARMACOVIGILANCIA:** la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos.

**PRECALIFICACIÓN:** las actividades emprendidas para definir una necesidad de producto o servicio, buscar manifestaciones de interés de las empresas para suministrar el producto o servicio, y examinar el producto o servicio ofrecido en relación con la especificación y la instalación donde se prepara el producto o servicio en relación con las normas comunes de buenas prácticas de fabricación (GMP). Los inspectores capacitados y calificados realizan la inspección del producto o servicio y de la instalación donde se fabrica de acuerdo con las normas comunes aceptadas. Una vez que se aprueba el producto y la instalación para el suministro del producto o servicio especificado, se informa a otras agencias de adquisición sobre la decisión. Se requiere la precalificación de todos los productos farmacéuticos que se adquieran, independientemente de su composición y lugar de fabricación o registro, pero el alcance y el tipo de información solicitada al proveedor para su evaluación por la agencia de adquisición pueden variar.

**ADQUISICIÓN:** el proceso de compra o adquisición de cualquier producto farmacéutico. A los fines de este manual, *adquisición* hace referencia a la preselección de productos y

fabricantes mediante un procedimiento de calificación, incluida la *precalificación* (ver más arriba) y la supervisión continua en lo sucesivo, la compra de los productos precalificados a fabricantes precalificados (vinculados al producto específico) a través de mecanismos de compra, almacenamiento y distribución definidos.

**AGENCIA DE ADQUISICIÓN:** en el contexto de este manual, una agencia de adquisición es cualquier organización, incluida una agencia nacional de adquisiciones del sector público, que compre productos farmacéuticos o que participe de otra manera en su *precalificación* (ver arriba), compra, almacenamiento y distribución.

**PAQUETE DE INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO:** información sobre los productos farmacéuticos presentada por los fabricantes o proveedores en cualquiera de los formatos especificados en las directrices de la agencia de adquisición para obtener la precalificación de los productos.

**REVISIÓN DE LA CALIDAD DEL PRODUCTO:** revisiones periódicas o continuas de la calidad de todos los productos medicinales autorizados, incluidos los de exportación, con el objetivo de verificar la coherencia del proceso existente, la idoneidad de las especificaciones actuales tanto para las materias primas como para el producto acabado, para destacar cualquier tendencia y para identificar las mejoras necesarias del producto y del proceso. Por lo general, estas revisiones deben realizarse y documentarse todos los años, y se deben tener en cuenta las revisiones anteriores. La revisión de la calidad del producto es un requisito de las GMP incluido en el Capítulo I del Sistema de Calidad Farmacéutica de la guía de GMP del Programa de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S).

**RETIRADA DE PRODUCTOS:** un proceso para eliminar o retirar un producto farmacéutico de la cadena de distribución farmacéutica debido a defectos en el producto, reclamaciones de eventos adversos graves relacionados con el producto o preocupaciones de que el producto esté o pueda estar falsificado. El fabricante, importador, mayorista, distribuidor o una agencia responsable pueden iniciar la retirada.

**ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD:** el aseguramiento de la calidad es un concepto amplio que abarca todas las cuestiones que influyen en la calidad de un producto, ya sea de forma individual o colectiva. Es la totalidad de las disposiciones adoptadas con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados.

**CONTROL DE CALIDAD:** el control de calidad se ocupa del muestreo, las especificaciones y las pruebas, así como de la documentación y los procedimientos de aceptación o rechazo de la agencia de adquisición que aseguran que se lleven a cabo las pruebas necesarias y pertinentes y que las materias primas, los productos intermedios y los productos acabados no sean aceptados para su uso, venta o suministro hasta que se haya juzgado de forma satisfactoria su calidad.

**RETIRADA:** un proceso para eliminar o retirar un material farmacéutico de la cadena de distribución debido a defectos en los materiales o reclamaciones graves. El fabricante, importador, distribuidor o una agencia responsable pueden iniciar la retirada.

**VIDA ÚTIL:** el período durante el cual se espera que un producto farmacéutico cumpla la especificación determinada por los estudios de estabilidad de distintos lotes del producto si se almacena como se indica en la etiqueta. La vida útil se utiliza para establecer la fecha de caducidad de cada lote.

**ESPECIFICACIONES:** una lista de ensayos, referencias a procedimientos analíticos y criterios de aceptación apropiados que son límites numéricos, intervalos u otros criterios para el producto descrito. Establece el conjunto de criterios con los que debe cumplir un material para que se considere aceptable para el uso al que está destinado. “Conformidad con las especificaciones” significa que el material, cuando se pruebe de acuerdo con los procedimientos analíticos indicados, cumplirá los criterios de aceptación especificados.

**AUTORIDAD REGULADORA RIGUROSA (SRA):** una de las siguientes autoridades reguladoras:

- a) Un miembro de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) vigente antes del 23 de octubre de 2015, a saber: la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, la Comisión Europea y el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón, incluida su Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos.
- b) Un participante de la ICH con vigencia antes del 23 de octubre de 2015, a saber: la Asociación Europea de Libre Comercio, representada por Swissmedic, y el Ministerio de Salud de Canadá.
- c) Una autoridad reguladora asociada con un miembro de la ICH mediante un acuerdo de reconocimiento mutuo legalmente vinculante y en vigencia antes del 23 de octubre de 2015, a saber: Australia, Islandia, Liechtenstein y Noruega.

**MEDICAMENTOS DE CALIDAD INFERIOR:** productos farmacéuticos que no cumplen las normas de calidad, las especificaciones o ambas. Cada producto farmacéutico elaborado por un fabricante debe cumplir con las normas y especificaciones de aseguramiento de la calidad en el momento de su lanzamiento y durante toda su vida útil, de acuerdo con los requisitos del lugar de uso. En general, estas normas y especificaciones son revisadas, evaluadas y aprobadas por la autoridad reguladora nacional o regional competente en materia de medicamentos antes de autorizar la comercialización del producto.

**PROVEEDOR:** una persona o entidad que suministra productos y materiales farmacéuticos a pedido. Los proveedores pueden ser agentes, agentes de aduanas, distribuidores, fabricantes o comerciantes. Siempre que sea posible, los proveedores deberán estar autorizados por una autoridad competente.

**MEDICAMENTOS NO REGISTRADOS:** productos farmacéuticos que no se hayan sometido a la evaluación o aprobación de la autoridad reguladora nacional o regional en materia de medicamentos para el mercado en el que se comercializan, distribuyen o utilizan, sujeto a las condiciones permitidas en virtud de la reglamentación y la legislación nacional o regional.

**VARIACIÓN:** un cambio en cualquier aspecto de un producto farmacéutico, incluido, entre otros, el cambio en el uso de una materia prima; un cambio en la formulación, el método o el sitio de fabricación; o un cambio en las especificaciones del producto acabado y los

ingredientes, el envase y el etiquetado del envase y la información del producto. Las variaciones se pueden clasificar de la siguiente manera:

- Las variaciones mayores son cambios que podrían tener efectos importantes en la seguridad, eficacia y calidad general del producto farmacéutico terminado (FPP). Los fabricantes deben presentar a la autoridad reguladora los datos justificativos que exijan los cambios. Se requiere la aceptación previa de la autoridad reguladora antes de que se puedan implementar los cambios.
- Las variaciones menores son cambios que pueden tener efectos menos importantes en la seguridad, eficacia y calidad general del FPP. Los fabricantes deben cumplir todas las condiciones prescritas para el cambio y presentar la documentación requerida a la autoridad reguladora. Dichas variaciones menores se pueden implementar si no se emite una carta de objeción dentro de un plazo establecido por la autoridad reguladora. En caso de que surjan dudas durante el período especificado, el cambio solo se podrá implementar después de la recepción de una carta de aceptación de la autoridad reguladora.
- Las notificaciones son cambios que podrían tener efectos adversos mínimos o ningún efecto adverso en la seguridad, eficacia y calidad general del FPP. Estas notificaciones no requieren aceptación previa, pero deben documentarse en una notificación a la autoridad reguladora inmediatamente después de su implementación (notificación inmediata) o dentro de los 12 meses posteriores a la implementación (notificación anual), en función de los tipos de cambios, según lo indicado por la autoridad reguladora.

MÓDULO I

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD  
EN ADQUISICIONES



# MÓDULO I

## ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD EN ADQUISICIONES

**E**l aseguramiento de la calidad es un concepto amplio que abarca todas las cuestiones que influyen en la calidad de un producto, ya sea de forma individual o colectiva. Es la totalidad de las disposiciones adoptadas con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados. Por lo tanto, el aseguramiento de la calidad implica varios factores y es una parte integral de todas las actividades clave en la cadena de suministro del producto (Figura 1).

Figura 1: determinantes de la calidad de los productos farmacéuticos en la cadena de suministro



Los determinantes de la calidad de los productos farmacéuticos en la cadena de suministro y los correspondientes enfoques de aseguramiento de la calidad se pueden resumir del siguiente modo.

### Materias primas

La calidad de las materias primas utilizadas para fabricar el producto es fundamental para determinar la calidad del producto farmacéutico terminado. Por lo tanto, las fuentes y la calidad de las materias primas (ingredientes activos e inactivos) deben evaluarse para asegurar que cumplan con las normas de calidad regulatorias e internacionales.

### Control de calidad

El producto farmacéutico terminado (FPP) debe pasar las pruebas de control de calidad internas realizadas por el fabricante antes de la presentación para su registro. Posteriormente, una vez que se aprueba el producto, cada lote lanzado al mercado debe tener un certificado de análisis (COA). Además, una vez que se selecciona el fabricante para la adquisición, el producto farmacéutico debe pasar las inspecciones aleatorias previas y posteriores al envío, realizadas por la agencia de adquisición mediante un agente de inspección independiente que utiliza un laboratorio independiente de control de calidad precalificado por la OMS o certificado por la norma ISO:IEC 17025. Las pruebas previas y posteriores al envío aseguran que el producto farmacéutico cumpla con las normas aplicadas por la agencia de adquisición y sus requisitos reglamentarios.

### Proceso de fabricación

El lugar de fabricación y el proceso utilizado para el producto farmacéutico deben cumplir con los requisitos de buenas prácticas de fabricación actuales (cGMP), según se evidencia en el certificado de GMP o el informe de inspección emitido por el Equipo de precalificación de la OMS: Medicamentos (PQTm), una SRA, un departamento de inspección de miembros del Programa de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S) o una NMRA reconocida o iniciativa regional de armonización de registros.

### Empaque y etiquetado

Los componentes del empaque deben ser adecuados con respecto a la seguridad de los materiales, la compatibilidad de los materiales con el producto terminado y la protección contra la humedad y la luz, con el objetivo de asegurar la calidad del producto durante el transporte y el almacenamiento. Las etiquetas y la información sobre el producto para los proveedores de atención médica y los usuarios finales deben proporcionarse en el formato apropiado y cumplir con los requisitos reglamentarios del país en el que se utilizará el producto. Las etiquetas deben incluir información sobre el almacenamiento en frío si el producto es sensible al calor.

### Aprobación regulatoria

El producto farmacéutico debe obtener las aprobaciones regulatorias de la NMRA en el país de origen y en el país donde se utilizará, y demostrar que cumple con las normas aceptables de seguridad, eficacia y calidad. Además, la aprobación regulatoria de cualquier SRA, la precalificación de la OMS y la recomendación de adquisición del ERP son buenos indicadores de que el producto farmacéutico es de calidad, seguridad y eficacia aseguradas.

## Transporte y distribución

El producto farmacéutico debe transportarse y distribuirse de manera que mantenga las condiciones de almacenamiento apropiadas (por ejemplo, temperatura controlada y protección del medio ambiente). El sistema logístico debe apoyar y asegurar el acceso y la disponibilidad de estos procesos sin poner en riesgo la calidad.

## Almacenamiento

El producto farmacéutico debe almacenarse en las condiciones adecuadas establecidas en función de los resultados de las pruebas de estabilidad para evitar cambios en la calidad que puedan afectar la seguridad o eficacia del producto final que se administrará al público o utilizará este. Cuando se requieran condiciones especiales de almacenamiento (por ejemplo, cadena de frío), se deben proporcionar, controlar, supervisar y mantener registros.

Según el MQAS de la OMS, en la adquisición de productos farmacéuticos, el aseguramiento de la calidad abarca todas las etapas del suministro de estos productos, como se muestra en la Figura 2. El objetivo principal del aseguramiento de la calidad durante la adquisición es asegurar que solo se adquieran productos farmacéuticos seguros, eficaces y de calidad asegurada, que cumplan con las normas reconocidas internacionalmente para los productos farmacéuticos y que se *mantenga su calidad* hasta que se suministren a los usuarios finales.

Los enfoques de aseguramiento de la calidad para cada paso en la adquisición de productos farmacéuticos (como se muestra en la Figura 2) ayudarán a las agencias de adquisición a asegurar que las adquisiciones se lleven a cabo de acuerdo con el MQAS de la OMS. Asegurar un sistema de aseguramiento de la calidad eficaz durante la adquisición reducirá los riesgos de obtener productos farmacéuticos de calidad inferior o falsificados y el riesgo de deterioro subsiguiente, con lo que disminuirá potencialmente la incidencia de reclamaciones y retiradas de productos, las pérdidas económicas y, más importante, el riesgo de perjudicar la salud de los pacientes.

Figura 2: esquema de aseguramiento de la calidad para la adquisición de productos farmacéuticos



La precalificación es uno de los elementos fundamentales para asegurar la compra y el suministro de productos farmacéuticos de calidad asegurada. La precalificación incluye las actividades emprendidas para definir una necesidad de producto, buscar manifestaciones de interés (EOI) de los fabricantes para suministrar el producto, y evaluar el producto ofrecido en relación con la especificación y la instalación donde se fabrica el producto en relación con las normas de cGMP.

La lista de productos precalificados de un sitio de fabricación específico se identifica después de la evaluación del producto y la inspección del sitio de fabricación. Mantener una lista de productos precalificados asegura que se obtengan productos de calidad de fuentes calificadas.

La agencia de adquisición debe contar con personal capacitado y calificado para realizar las actividades de precalificación descritas en el MQAS de la OMS. La agencia de adquisición debe elaborar un documento en el que se describan la política y los procedimientos de precalificación, incluidas las normas y los criterios utilizados en la evaluación de la información sobre el producto y las instalaciones de fabricación. La

precalificación requiere un conocimiento de los principios de QA y el personal de precalificación toma decisiones con respecto a la calidad.

Cuando la actividad de precalificación se delega a otra organización (por ejemplo, un panel de revisión de expertos, evaluadores externos o un laboratorio de control de calidad), se requiere un acuerdo por escrito entre las dos partes. El contratista debe asegurarse de que quien acepta el contrato cumpla con los requisitos exigidos. El acuerdo escrito para la realización del trabajo y los términos de referencia para los evaluadores contratados deben estar vigentes antes de comenzar el trabajo.

## Pasos clave del proceso de precalificación

La Figura 3 resume los pasos clave del proceso de precalificación. A continuación, se describen los enfoques de aseguramiento de la calidad para cada paso del proceso de precalificación.

Figura 3: Proceso de precalificación



**PASO 01**



**Solicitar información**

Preparar la manifestación de interés, incluida la especificación del producto.  
Establecer procedimientos de presentación.

**✦ Elaborar una lista de especificaciones del producto**

La agencia de adquisición debe confeccionar una lista o catálogo de productos descritos mediante la Denominación Común Internacional (DCI), que se identifican para su adquisición en función de las necesidades, la lista nacional de medicamentos esenciales y la *Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS*.<sup>1</sup> La unidad o la persona designada responsable de la precalificación establecerán especificaciones técnicas para los productos que se vayan a precalificar. Las especificaciones deben ser detalladas, claras e inequívocas para evitar la presentación y el procesamiento innecesarios de documentación no pertinente para el producto que se pretende obtener.

Las especificaciones del producto deben indicar como mínimo lo siguiente:

- nombre del ingrediente farmacéutico activo (API)/DCI;
- concentración por dosis;
- forma de dosificación (vía de administración);
- materiales de empaque primario;
- tamaño del envase;
- vida útil;
- requisitos de etiquetado.

Se proporcionan las especificaciones técnicas recomendadas para los principales productos de MNCH en el Módulo III de este manual.

Además, para cumplir con los requisitos para la adquisición y el suministro, el producto también necesita la aprobación de la NMRA, tanto en el país de origen como en el país en el que se utilizará.

**✦ Establecer la cuantificación**

Todas las solicitudes de productos deben incluir las cantidades. El personal responsable de las compras debe establecer la cuantificación. La cuantificación precisa (plan de previsión y suministro) de las necesidades es esencial para evitar la insuficiencia o el exceso de existencias. Las cantidades adquiridas deben determinarse a partir de una estimación fiable de las necesidades reales. Los posibles métodos de cuantificación del producto incluyen el método de consumo, el método de morbilidad y el método de consumo ajustado o

---

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. Sin fecha. *WHO Model List of Essential Medicines*. Ginebra: OMS. Disponible en <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

extrapolado, o aún mejor, una combinación de distintos métodos. Se deben consultar las directrices para la cuantificación de los productos de MNCH.<sup>2,3</sup>

### ✦ Definir el método de adquisición

La agencia de adquisición debe aplicar el método de adquisición de acuerdo con sus políticas y procedimientos. Existen diferentes métodos de adquisición. A continuación se ofrece una breve descripción de cada método de adquisición.

#### ■ Licitación restringida

En una licitación restringida, también conocida como “oferta cerrada” o “licitación selectiva”, se aprueba previamente a los proveedores interesados mediante un proceso de precalificación. Este tipo de adquisición con frecuencia se denomina *licitación internacional limitada (LIL)*, que es una “invitación a presentar ofertas competitivas” mediante una invitación directa a todos los proveedores precalificados. Las agencias de adquisición deben utilizar licitaciones restringidas para invitar a los proveedores precalificados a presentar ofertas para todos los productos y servicios de salud, siempre que sea posible.

#### ■ Negociación competitiva

Este método también se conoce como “compras internacionales/nacionales”. Este método se basa en la comparación de cotizaciones de precios de varios proveedores locales o extranjeros. Por lo general, se solicitan cotizaciones de un mínimo de tres proveedores para asegurar que los precios sean competitivos. Este método es apropiado para adquirir cantidades pequeñas de productos fácilmente disponibles. Sin embargo, su uso debe justificarse de forma explícita y debe obtenerse la aprobación del personal gerencial sénior. Solo deben utilizarse productos y proveedores precalificados.

#### ■ Adquisición directa

En la adquisición directa, los productos se obtienen directamente de una sola fuente sin aplicar los requisitos de un proceso de licitación ni comparar cotizaciones de precios. En general, no se recomienda la adquisición directa, pero puede usarse cuando solo hay una fuente precalificada para el producto que se va a adquirir. Debe evaluarse un historial de precios “razonables” para el producto en cuestión para negociar el precio con el proveedor.

---

<sup>2</sup> JSI y SIAPS. 2015. *Quantification of Health Commodities: RMNCH Supplement Forecasting Consumption of Select Reproductive, Maternal, Newborn and Child Health Commodities*. Actualizado en enero de 2016. Presentado ante la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional por el programa Sistemas para Mejorar el Acceso a Productos y Servicios Farmacéuticos (Systems for Improved Access to Pharmaceuticals and Services, SIAPS). Arlington, VA: Management Sciences for Health. Presentado ante el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia por JSI. Arlington, VA: JSI Research & Training Institute, Inc. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22288en/s22288en.pdf>

<sup>3</sup> USAID | ENTREGA DE PROYECTO. 2014. *Quantification of Health Commodities: A Guide to Forecasting and Supply Planning for Procurement*. Arlington, VA: USAID | ENTREGA DE PROYECTO, orden de trabajo 4. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21547en/s21547en.pdf>

### ■ **Licitación abierta**

La licitación abierta es el procedimiento formal mediante el cual se invita a todos los fabricantes, nacionales e internacionales, a presentar ofertas para la venta de productos. A menudo, se utiliza el término *licitación pública internacional* (LPI), que es una licitación abierta a todos los fabricantes. La licitación abierta no es apropiada para los productos sanitarios porque puede ser difícil establecer, antes de que se celebre un contrato, si los licitadores desconocidos podrán suministrar productos de la calidad requerida en las cantidades solicitadas de forma continua.

### ✦ **Establecer el procedimiento de presentación y el contenido del paquete de información sobre el producto**

La unidad o la persona designada responsable de la precalificación establecerán el procedimiento para presentar el paquete de información sobre el producto.

El procedimiento debe estar escrito en un lenguaje claro y sin ambigüedades, y debe contener como mínimo la siguiente información detallada:

- el contenido (es decir, la información requerida sobre el tipo de producto) y el formato de la presentación (es decir, presentación en papel o electrónica);
- el proceso de presentación, incluido el punto focal para la presentación y la dirección a la que debe enviarse la documentación.

El tipo de información sobre el producto que se requiere para su presentación dependerá del estado de registro de los productos que se vayan a precalificar. Según el MQAS de la OMS, el paquete de información sobre el producto puede tener tres formatos diferentes:

- En el caso de los productos fabricados y registrados en países donde los requisitos reglamentarios se ajustan a las normas internacionales para la evaluación de la seguridad, eficacia y calidad, se debe presentar la siguiente información:
  - Un certificado de producto farmacéutico (CPP) de la OMS emitido por una Autoridad Reguladora Rigurosa, junto con un Resumen de las características del producto (Summary of Product Characteristics, SmPC) o prueba del registro oficial del producto.
  - Si el producto es diferente del registrado por la SRA, se deben presentar las razones o los datos que respalden la solicitud. Esto puede incluir diferencias en la formulación, la concentración u otras especificaciones, como el empaque.
  - Los productos que se registren únicamente para fines de exportación se someterán a una evaluación completa, a menos que hayan sido aprobados o hayan recibido un dictamen favorable en virtud del Capítulo 23 (Proyecto de ley C-9) de la Constitución de Canadá del año 2004 o el Artículo 58 del Reglamento de la Unión Europea (CE) n.º 726/2004, o la aprobación provisional de la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.
- Se deberá presentar un expediente estándar del producto preparado para una NMRA, siempre que contenga la información adecuada exigida en las directrices de la OMS (por ejemplo, un documento técnico común [CTD]). En tales casos,

el proveedor proporcionará una carta de presentación que indique dónde se puede encontrar la información requerida en el expediente estándar del producto.

- Se debe presentar un cuestionario completo sobre el producto farmacéutico con la información justificativa que figura en los anexos. El cuestionario sobre productos farmacéuticos terminados elaborado por las distintas agencias figura en el apéndice 6 del MQAS de la OMS.

Resulta evidente que, en ausencia de productos precalificados por la OMS o aprobados por la SRA, la agencia de adquisición debe revisar el expediente del producto o los cuestionarios sobre el producto (opciones 2 o 3 anteriores) presentados por el fabricante para precalificar el producto que se va a adquirir. En realidad, sin embargo, muchas agencias de adquisición tienen una capacidad limitada o carecen de los conocimientos técnicos necesarios para hacerlo. Por lo tanto, se sugiere un enfoque pragmático con diferentes procesos de evaluación, requisitos de documentación y requisitos de control de calidad, según el estado de registro del producto (por ejemplo, precalificación de la OMS, aprobación de la SRA, recomendación del ERP o aprobación de una NMRA reconocida). Para obtener más detalles, consulte el Módulo II.

### Preparar y publicar la invitación para la EOI

Una vez establecidas las especificaciones del producto, la cuantificación, el método de adquisición, el contenido del paquete de información sobre el producto y el procedimiento de presentación, se puede publicar la invitación a la EOI de forma generalizada entre los fabricantes. La información de la EOI debe incluir, como mínimo, lo siguiente:

- finalidad de la invitación;
- lista de productos, incluidas las especificaciones de cada producto;
- información sobre las cantidades solicitadas;
- detalles de la información que se debe presentar;
- procedimiento de presentación, incluida la información sobre los detalles que deben presentarse, sobre el punto focal para la presentación y sobre el formato de presentación;
- información de contacto (nombre, dirección, número de teléfono, fax, correo electrónico y dirección postal) para la presentación;
- la fecha límite para la recepción de la información por parte de la agencia de adquisición.

En el Apéndice 5 del MQAS de la OMS se incluye un ejemplo de EOI.

## PASO 02 **Recibir información sobre el producto**



Identificar, marcar y registrar los archivos y muestras recibidos.  
Asignar el número de referencia único.

La agencia de adquisición debe contar con la infraestructura necesaria para recibir y procesar el paquete de información sobre el producto que presentan los fabricantes. Se necesitará personal para procesar la documentación; procedimientos escritos para recibir, identificar y marcar los archivos, los contenedores y las muestras; y espacio suficiente para desempaquetar y almacenar.

Debe asignarse a cada producto un número de referencia único para asegurar el seguimiento del paquete de información sobre el producto. Se debe llevar un registro de toda la información recibida de cada fabricante.

## PASO 03 **Examinar la información sobre el producto**



Comprobar la integridad del paquete de información sobre el producto recibido y registrado. Informar al fabricante sobre los resultados de la evaluación o solicitar la información que falta.

Cada paquete de información sobre el producto presentado por el fabricante debe examinarse para comprobar si está completo. La evaluación debe realizarse de acuerdo con un procedimiento escrito. Se debe usar un formulario para asegurar la coherencia de la evaluación. Debe haber un registro escrito de la evaluación de cada paquete de información sobre el producto. La información que se debe registrar debe incluir lo siguiente:

- fecha de recepción;
- número de producto;
- nombre del producto;
- nombre del solicitante (es decir, el proveedor);
- nombre y dirección del fabricante;
- resultado de la evaluación.

En el Apéndice 7 del MQAS de la OMS, se incluye un ejemplo de un procedimiento operativo estándar (standard operating procedure, SOP) para la evaluación, incluido un modelo de formulario de evaluación.

Para una evaluación completa, solo se deben conservar los paquetes de información sobre el producto que cumplan los requisitos del procedimiento de evaluación. Los paquetes de información sobre el producto incompletos deben excluirse del procedimiento de evaluación y del proceso de inspección. Se debe informar al fabricante de la existencia de un paquete de información incompleto y se debe solicitar la información que falta en un plazo determinado. Si no se proporciona la información requerida, la solicitud debe rechazarse por estar incompleta.

PASO 04



### **Paso 4: Evaluar la información sobre el producto**

Evaluación breve de los productos con una precalificación de la OMS, aprobación de la SRA, recomendación del ERP o aprobación de una NMRA reconocida. De lo contrario, proceder con la evaluación completa.

El personal responsable de la evaluación del paquete de información sobre el producto debe tener las aptitudes y experiencia pertinentes, que pueden incluir formación en productos farmacéuticos, química farmacéutica o farmacología. Lo ideal es que procedan del ámbito de la reglamentación farmacéutica o que tengan experiencia en materia de reglamentación.

Pueden nombrarse evaluadores externos debidamente calificados, siempre que cumplan la política de la agencia de adquisición en cuanto a la confidencialidad, los conflictos de intereses y los recursos financieros.

Se pueden utilizar diferentes enfoques de evaluación, según el estado de registro de los productos que se vayan a precalificar. Por ejemplo, puede no ser necesaria una evaluación completa, y en su lugar puede usarse una evaluación abreviada, cuando los productos ya están precalificados por el PQTm de la OMS, aprobados por una SRA o recomendados para su uso por el ERP. Se incluyen detalles en el Módulo II de este manual.

Deben fijarse plazos para la evaluación del paquete de información sobre el producto. Se debe seguir un procedimiento de evaluación escrito. En el Apéndice 7 del MQAS de la OMS, se incluye un modelo de SOP para evaluar el paquete de información sobre el producto. La persona a cargo de la evaluación debe supervisar el proceso para asegurarse de que cada paquete de información sobre el producto se evalúe de conformidad con estos requisitos.

Cada evaluador debe preparar un informe de evaluación formal para cada producto, incluida una recomendación de aceptación o rechazo. El informe de evaluación debe comunicarse al fabricante.

Se pedirá al fabricante que responda en los casos en que se compruebe que los datos y la información son incompletos o no cumplen las pautas. Debe preverse un plazo razonable para la presentación de datos e información adicionales. Esta información adicional debe evaluarse y el resultado final de la evaluación debe comunicarse al fabricante.

El informe de evaluación debe presentarse junto con la documentación de evaluación del producto para referencia y seguimiento, cuando corresponda.

Si se considera necesario en función de la evaluación de riesgos, se pueden analizar muestras según las especificaciones del producto terminado. En caso de ser necesario, las muestras deben seleccionarse al azar para su análisis. Los certificados de análisis de muestras de productos deben ponerse a disposición de la agencia de adquisición.

La agencia de adquisición debe tener acceso a un laboratorio de control de calidad para realizar los análisis. De forma alternativa, se puede contratar un laboratorio para realizar los análisis. En cualquier caso, la agencia de adquisición debe asegurarse de que el laboratorio

cumpla las cGMP y las buenas prácticas de laboratorio (GLP).<sup>4</sup> Por lo tanto, se recomienda el uso de un laboratorio de control de calidad precalificado por la OMS o de un laboratorio acreditado según la norma ISO:IEC 17025. La lista de laboratorios de control de calidad precalificados por la OMS está disponible en <https://extranet.who.int/prequal/content/medicines-quality-control-laboratories-list>.

La agencia de adquisición es responsable de asegurar el acceso a los datos en bruto. La agencia de adquisición debe disponer de un procedimiento para investigar, gestionar e informar los resultados que no cumplen con las especificaciones cuando se obtienen de los laboratorios. Si una muestra no cumple con las especificaciones, la agencia de adquisición debe investigar el problema y comunicar el resultado al fabricante.

#### **PASO 05** Paso 5: Realizar la inspección



Hacer una revisión de datos secundarios de las pruebas de GMP del PQP de la OMS, una SRA, una inspección de miembros del PIC/S o una NMRA competente.  
Realizar una inspección de GMP si se considera necesario.

Es posible que no se exija la inspección si hay pruebas de que el sitio fue inspeccionado y aprobado por el PQTm de la OMS, una SRA, una inspección de miembros del PIC/S, una NMRA reconocida o una iniciativa regional de armonización de registros, si se cumplen las siguientes condiciones:

- Se han cubierto todos los aspectos de las cGMP para los productos correspondientes.
- La aprobación se realizó en los últimos 36 meses.
- El fabricante declara que no se hicieron cambios importantes en las instalaciones, el equipo o el personal clave desde la inspección del PQTm de la OMS, la SRA, la inspección de miembros del PIC/S, la NMRA reconocida o la iniciativa regional de armonización de registros.

Además del certificado de GMP, se puede solicitar al fabricante una copia del informe de inspección, los informes de acciones correctivas y preventivas (corrective and preventive action, CAPA) y el informe de revisión de la calidad del producto más reciente para verificar el cumplimiento de las cGMP del sitio de fabricación como parte del procedimiento de precalificación.

Sin embargo, la inspección de las GMP puede estar asegurada en determinadas circunstancias, por ejemplo, mediante el informe de incidentes del producto o del fabricante. Las inspecciones deben realizarse de acuerdo con un procedimiento escrito.

---

<sup>4</sup> Organización Mundial de la Salud. 2010. "WHO Good Practices for Pharmaceutical Control Laboratories". Anexo 1 en: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Informe 44. Serie de informes técnicos de la OMS, n.º 957. Ginebra: OMS. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18681en/s18681en.pdf>

La información presentada en relación con el suministro del API, la formulación del producto, el método de fabricación y los datos de estabilidad deberá verificarse durante la inspección. La inspección debe abarcar la evaluación y valoración de la documentación de fabricación, las instalaciones, el equipo, los servicios públicos y los materiales. También debe abarcar la verificación de los datos y la documentación, como los resultados, los registros de lotes, el cumplimiento de un SOP, así como la información presentada sobre el método de fabricación y el equipo. La inspección debe incluir, además (entre otros), la validación del proceso de fabricación, la validación de los servicios públicos y los sistemas de soporte, y la validación del equipo.

El personal responsable de la inspección de los lugares de fabricación debe tener las aptitudes y la experiencia pertinentes en el área de fabricación de productos farmacéuticos, aseguramiento de la calidad, cGMP y GDP, realización de inspecciones y auditorías, química y control de calidad. Idealmente, deben tener experiencia en inspección de trabajos con autoridades regulatorias farmacéuticas o experiencia en gestión de sitios de fabricación. Se debe nombrar un número suficiente de inspectores para llevar a cabo las inspecciones dentro de plazos predeterminados. Se pueden nombrar inspectores externos, siempre que no haya conflicto de intereses y se acuerden y mantengan compromisos de confidencialidad.

El inspector o el equipo de inspección deben preparar un informe de inspección formal para cada lugar de fabricación inspeccionado y hacer una recomendación sobre las condiciones del fabricante en relación con el cumplimiento de las cGMP. El informe de inspección debe comunicarse al fabricante. Cuando se observe un incumplimiento, se deben sugerir medidas correctivas y plazos para completarlas. Debe solicitarse al fabricante una respuesta con la documentación respaldatoria. Si se requiere información adicional o si es necesario aplicar una medida correctiva, se debe hacer una recomendación final sobre la aceptabilidad del producto y del fabricante solo después de que se haya evaluado dicha información o se haya verificado la medida correctiva.

#### PASO 06



#### **Paso 6: Terminar el proceso de evaluación**

Resumir los resultados de la evaluación e informar al fabricante.  
Preparar una lista de los productos y fabricantes precalificados.

Los resultados de la evaluación del paquete de información sobre el producto, el cumplimiento de las cGMP y los resultados de laboratorio de las muestras analizadas, si corresponde, deben recopilarse y utilizarse para tomar la decisión de aceptar o rechazar un producto o fabricante. La agencia de adquisición debe informar por escrito al fabricante el resultado de la precalificación de cada producto fabricado en cada lugar especificado.

La unidad o la persona designada responsable de la precalificación deben registrar el resultado del proceso de precalificación en una lista de productos y fabricantes precalificados. La lista debe ser específica para el producto y el lugar de fabricación. La lista se puede publicar en el dominio público.

La agencia de adquisición debe tener un acuerdo con el proveedor para asegurar el cumplimiento de los principios de precalificación y que los productos suministrados sean los

mismos que fueron precalificados (por ejemplo, que se fabriquen en el mismo lugar y que se sigan los mismos procesos).

La lista debe revisarse y actualizarse periódicamente. Los fabricantes recién precalificados deben añadirse a la lista a medida que adquieran la calificación y los fabricantes que no cumplan con los requisitos deben eliminarse de la lista tan pronto como se los reconozca como tales.



La adquisición debe hacerse con el objetivo de comprar productos eficaces, seguros y de calidad asegurada, y no debe centrarse únicamente en el precio. Para ser eficaz, la agencia de adquisición debe asegurarse de que se apliquen los siguientes principios en las compras:

- Los productos precalificados se compran a fabricantes o proveedores aprobados.
- Los procedimientos de adquisición y compra son transparentes.
- Las actividades siguen procedimientos formales escritos a lo largo de todo el proceso, incluidos criterios explícitos para la adjudicación de contratos.
- Se asegura la revisión independiente de los contratos.
- Las compras se realizan según la política de adquisiciones definida por la agencia de adquisición.
- Los documentos de compra y de licitación incluyen todos los productos farmacéuticos con su DCI o su nombre genérico nacional.
- La selección y el seguimiento de los proveedores se realiza a través de un proceso que tiene en cuenta la calidad del producto, la fiabilidad y el rendimiento del servicio, el plazo de entrega, la ética, la situación jurídica, la viabilidad financiera y las cantidades mínimas de pedido.
- Se respetan los derechos de propiedad intelectual de conformidad con las prácticas recomendadas y la legislación nacional.

El personal encargado de las compras debe tener la capacitación y las aptitudes adecuadas. El personal a cargo de las compras debe actuar independientemente de los responsables de la precalificación y del aseguramiento de la calidad, y debe firmar acuerdos de confidencialidad y declaraciones de conflicto de intereses. El personal debe seguir procedimientos transparentes y escritos durante todo el proceso de compra y debe utilizar criterios explícitos para decidir a quién adjudicar los contratos. Las adquisiciones deben planificarse de forma adecuada y el desempeño de las adquisiciones debe ser objeto de un seguimiento periódico.

El proceso de adquisición y los productos que se van a comprar deben cumplir con la legislación del país de destino en materia de registro y licencias, normas de calidad y derechos de propiedad intelectual.

Independientemente del método de adquisición, solo deben adquirirse productos precalificados. Se debe seleccionar al fabricante que proponga la oferta más baja aceptable para el producto precalificado y que cumpla con los términos y condiciones definidos. Los precios de referencia de los productos de MNCH de los principales proveedores internacionales se encuentran en *International Medical Products Price Guide (Guía de precios de productos médicos internacionales)*, disponible en <http://mshpriceguide.org/en/home/>.

Se debe informar a las empresas sobre los resultados. Debe existir un acuerdo con el proveedor para asegurar el cumplimiento de los principios de adquisición y que los productos suministrados sean los mismos que fueron precalificados (es decir, que se fabriquen en el mismo lugar y que se sigan los mismos procesos).

### **Supervisar el desempeño de los fabricantes de productos precalificados**

Debe existir un procedimiento para la supervisión continua del desempeño de los fabricantes y proveedores. Esto puede ser una responsabilidad conjunta del personal de aseguramiento de la calidad y del grupo encargado de las compras. Si se decide eliminar un producto, fabricante o proveedor de la lista, se debe notificar al proveedor o fabricante y debe existir un mecanismo para evitar que se compren productos a este proveedor o fabricante.

La supervisión puede incluir lo siguiente:

- revisión de los resultados de las pruebas de control de calidad;
- verificación de que los lotes de los productos suministrados se fabricaron de acuerdo con las normas y especificaciones aceptadas en el expediente del producto mediante inspección;
- farmacovigilancia (es decir, gestión de las notificaciones de efectos adversos);
- revisión de lotes rechazados o defectuosos;
- seguimiento de las reclamaciones y retiradas de productos;
- resultado de la reinspección de las instalaciones de fabricación;
- resultado de la reevaluación de la información del producto;
- seguimiento de los costos directos e indirectos de los productos;
- seguimiento del cumplimiento de los plazos de entrega.

Las muestras aleatorias de lotes de productos farmacéuticos suministrados por los fabricantes de productos precalificados, tomadas de conformidad con un procedimiento de muestreo predefinido (a partir de una evaluación de riesgos) se deben enviar para su análisis independiente en un laboratorio de control de calidad fiable (por ejemplo, un laboratorio precalificado por la OMS) para corroborar el cumplimiento de las especificaciones del producto final como parte del programa de seguimiento continuo.

El proceso de seguimiento debe incluir una supervisión comercial continua que incluya el seguimiento de los plazos de producción y la supervisión del cumplimiento de todos los términos y condiciones del contrato.



## RECEPCIÓN Y ALMACENAMIENTO

La agencia de adquisición debe asegurarse de que los productos farmacéuticos adquiridos se reciban y almacenen correctamente y de conformidad con las buenas prácticas de almacenamiento (GSP) y las GDP, así como con la legislación y las normativas aplicables. La recepción y el almacenamiento deben realizarse de manera que se preserve la calidad e integridad, se mantenga el seguimiento de los lotes y se puedan rotar las existencias.

Se recomienda que las instalaciones de almacenamiento estén diseñadas de tal manera que los productos sigan un flujo unidireccional desde la recepción hasta el envío para evitar cualquier posible confusión. Se deben establecer medidas eficaces para asegurar la seguridad de los productos.

El control de calidad durante la recepción y el almacenamiento de los productos es importante para asegurar que la calidad de los productos sea satisfactoria para el fin previsto antes de su uso. El aseguramiento de la calidad incluye el control de calidad antes y después del envío, según lo indicado a continuación. La unidad de control de calidad se encargará de las pruebas de control de calidad y de la emisión de los productos recibidos para su distribución. Los análisis pueden ser realizados por un laboratorio contratado, que debe cumplir con las cGMP y las GLP para los laboratorios de control. Se recomienda el uso de un laboratorio de control de calidad precalificado por la OMS o de un laboratorio acreditado. El laboratorio de control de calidad debe ser capaz de llevar a cabo todas las pruebas necesarias.

### Enfoques de aseguramiento de la calidad para la recepción y el almacenamiento de los productos comprados

#### Control de calidad antes y después del envío

La etapa previa al envío se considera como un proceso a cargo del fabricante antes de enviar los productos a la agencia de adquisición o al cliente.

El fabricante debe someter a pruebas cada lote del producto farmacéutico para determinar que cumple satisfactoriamente las especificaciones del producto terminado antes de su suministro. La autorización del lote se demuestra mediante el COA, que debe seguir el

modelo de la OMS<sup>5</sup> e incluir los resultados de todas las pruebas realizadas en comparación con los criterios de aceptación establecidos (límites), así como una declaración de conclusión en la que se indique que los resultados cumplen las especificaciones del producto.

La agencia de adquisición puede decidir, mediante un enfoque en función de los riesgos, realizar pruebas en lotes seleccionados. Es posible que no sea necesario realizar pruebas de control de calidad para todos los productos. Un enfoque puede consistir en limitar las pruebas de control de calidad a aquellos productos que no están precalificados por la OMS o que no están registrados en una SRA. Se pueden encontrar más detalles en el Módulo II.

Los productos que no cumplan las especificaciones establecidas o cualquier otro criterio de calidad pertinente deben rechazarse.

### **Recepción de los productos**

Los productos entrantes deben retirarse del puerto de llegada de forma segura y rápida. La agencia de adquisición debe asegurarse de que todas las autorizaciones, los permisos o las exenciones necesarias para la importación y el despacho de aduanas de los productos en el país de uso estén fácilmente disponibles antes de la entrega de los productos. Puede ser necesario hacer acuerdos específicos con los agentes locales de manipulación y con las aduanas para asegurar la manipulación y el despacho rápidos.

La persona responsable de recibir los productos debe ser distinta de la persona que realiza las compras de los productos.

Las áreas de recepción y envío deben proteger los productos de las condiciones climáticas. Las áreas de recepción deben diseñarse y equiparse de manera que, en caso de ser necesario, los contenedores de los productos entrantes puedan limpiarse (desempolvarse) antes del almacenamiento.

Todos los productos entrantes deben ponerse en cuarentena inmediatamente después de su recepción hasta que se autorice su uso o distribución. Los productos deben ponerse en cuarentena hasta que los resultados de las pruebas confirmen que cumplen todos los requisitos, las especificaciones, y los términos y condiciones de la orden de compra. Se recomienda encarecidamente revisar los COA para confirmar que los productos entregados coinciden con lo que se pidió y que el fabricante certifica que cumplen las especificaciones.

Una vez que se recibe cada entrega entrante, se comprobará la correspondencia entre el pedido, el albarán de entrega, las etiquetas del proveedor y las condiciones de transporte (es decir, la temperatura y la humedad relativa, según corresponda). La integridad de los bultos y los precintos, y la uniformidad de los envases deben examinarse en la remesa. Si la entrega consta de más de un lote, debe subdividirse según el número de lote del proveedor.

Los envases deben limpiarse, cuando sea necesario, y etiquetarse, si procede, con los datos requeridos (es decir, la descripción de la etiqueta, el número de lote, el tipo y la cantidad).

---

<sup>5</sup> Organización Mundial de la Salud. 2002. "Model Certificate of Analysis". Anexo 10 en: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Informe 36. Serie de informes técnicos de la OMS, n.º 902. Ginebra: OMS. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h3009e/h3009e.pdf>

Los envases y productos deben inspeccionarse visualmente para detectar posibles contaminaciones, manipulaciones y daños, y para revisar la fecha de caducidad, el cumplimiento de las instrucciones de etiquetado y empaque, y cualquier envase sospechoso. En caso de que haya indicios de irregularidades, toda la entrega debe ponerse en cuarentena. Deben registrarse e investigarse los daños de los envases y cualquier otro problema que puedan afectar de forma negativa la calidad del producto.

Debe proporcionarse un espacio separado para el almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados o devueltos. Dichas áreas, materiales y productos deben estar debidamente señalados y asegurados. El acceso a estas áreas y materiales será restringido.

### **Control de calidad después de la adquisición**

El control de calidad posterior a la adquisición se considera como un proceso a cargo de la agencia de adquisición o del cliente. Es parte de la supervisión continua del desempeño de los fabricantes y proveedores.

Los procedimientos para la recepción de los productos deben incluir la toma de muestras aleatorias para el análisis de laboratorio independiente por parte de la agencia de adquisición, con el objetivo de asegurar que los productos farmacéuticos cumplan las normas exigidas. La toma de muestras debe realizarse de conformidad con un procedimiento escrito y según la legislación nacional.

También se pueden tomar muestras aleatorias de los productos al final de la cadena de distribución y enviarlas para su análisis independiente. Se deben tomar muestras representativas de los envases en la remesa. Las muestras deben analizarse para comprobar si cumplen con la especificación del producto.

Solo el personal debidamente formado y capacitado podrá tomar las muestras, las cuales se tomarán rigurosamente según los planes de muestreo escritos y las instrucciones de muestreo a partir de una evaluación de riesgos.<sup>6, 7, 8</sup> Los envases de los que se hayan tomado muestras deben etiquetarse según corresponda.

Se deben tomar precauciones rigurosas para asegurar que los productos rechazados no puedan utilizarse. Esto puede lograrse mediante un almacenamiento separado o a través de un sistema informático validado. Los productos rechazados pueden destruirse o devolverse

---

<sup>6</sup> Organización Internacional de Normalización (International Organization for Standardization, ISO). 1999. Sampling Procedures for Inspection by Attributes: Sampling Schemes Indexed by Acceptance Quality Limit for Lot-by-Lot Inspection. Norma británica (British Standard, BS) 6001-1:1999/Organización Internacional de Normalización, ISO 2859-1:1999. Ginebra: ISO.

<sup>7</sup> Instituto Nacional Estadounidense de Estándares (American National Standards Institute, ANSI). Sin fecha. Procedimientos de muestreo y tablas para la inspección por atributos. ANSI/ASQCZ1.4 y ANSI/ASQCZ1.9. Washington, DC: ANSI.

<sup>8</sup> Organización Mundial de la Salud. 2005. "WHO Guidelines for Sampling of Pharmaceutical Products and Related Materials". Anexo 4 en: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Informes 39. Serie de informes técnicos, n.º 929. Ginebra: OMS. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21440en/s21440en.pdf>

al proveedor. Deben manipularse de acuerdo con un procedimiento escrito. Cualquier medida que se tome debe ser aprobada por el personal autorizado y registrada.

### **Almacenamiento de los productos**

Todos los miembros del personal deben estar capacitados para mantener un alto nivel de salud e higiene personal. El personal empleado en las áreas de almacenamiento debe usar vestimenta de protección o de trabajo apropiada para las actividades realizadas.

Las zonas de almacenamiento deben tener capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de las distintas categorías de productos, incluido el espacio separado para las existencias rechazadas, caducadas, retiradas o devueltas. Debe haber una ventilación adecuada para controlar la temperatura y la humedad relativa.

Los materiales altamente peligrosos, venenosos y explosivos, como narcóticos, drogas psicotrópicas y sustancias que presentan riesgos potenciales de abuso, incendio o explosión, deben almacenarse en áreas seguras. Deben asegurarse medidas adecuadas de protección contra incendios de conformidad con las normas de la autoridad cívica correspondiente.

Todos los productos deben almacenarse de forma ordenada para permitir la separación por lotes y la rotación de las existencias de acuerdo con la regla “primero en caducar, primero en salir”. Las existencias deben almacenarse sobre el nivel del suelo y espaciarse adecuadamente para permitir la limpieza y la inspección. Los palés deben mantenerse en buen estado de limpieza y reparación, y el contenido de los palés debe apilarse de manera que no se produzcan daños en los envases del nivel inferior.

Todos los productos deben almacenarse en las condiciones adecuadas establecidas por el fabricante, las cuales se determinan a partir de los resultados de las pruebas de estabilidad. Cuando se requieran condiciones especiales de almacenamiento (es decir, para mantener la temperatura y la humedad), se deben proporcionar, controlar, supervisar y mantener registros.

El mapeo térmico de la instalación debe estar bien diseñado para asegurar la uniformidad de la temperatura en todas las instalaciones de almacenamiento. Se recomienda la colocación de monitores de temperatura y de humedad relativa (si es necesario) en las zonas más desfavorables de las instalaciones. Los datos de seguimiento registrados deben estar disponibles para su revisión.

El equipo utilizado para la vigilancia continua debe calibrarse a intervalos adecuados y predeterminados, y los resultados deben registrarse, revisarse y mantenerse. Los resultados fuera de los límites y fuera de las condiciones normales deben investigarse de acuerdo con un SOP y se deben tomar las medidas apropiadas. Todos los registros de control deben conservarse durante al menos un año después de la vida útil del producto almacenado o durante el tiempo que exija la legislación nacional.

Se debe contar con cámaras frigoríficas para el almacenamiento de los productos que deban conservarse entre 2 °C y 8 °C, por ejemplo, para la oxitocina inyectable. Las cámaras frigoríficas deben estar calificadas, lo que incluye el mapeo térmico. La temperatura debe controlarse, supervisarse y registrarse, y los resultados deben revisarse para verificar el cumplimiento de los límites especificados. Cuando se utilicen sistemas electrónicos para la

recopilación de datos, debe preverse la realización de copias de seguridad de los datos a intervalos regulares y definidos. Las cámaras frigoríficas deben estar equipadas con sistemas de alarma que alerten al personal de las condiciones fuera de los límites. *Nota:* El uso de la cadena de frío de las vacunas para almacenar otros productos que requieren almacenamiento entre 2 °C y 8 °C puede hacer que resulte innecesario invertir en el mantenimiento de múltiples infraestructuras de cadena de frío.

La mejor manera de mantener la rotación y el control de las existencias es mediante el uso de un sistema de control de existencias validado. Se debe tener cuidado al seleccionar un sistema que pueda satisfacer los requisitos estrictos de control de número de lote y fecha de caducidad, que son esenciales para la manipulación de productos farmacéuticos.

Debe realizarse una conciliación periódica de las existencias, en la que se comparen los niveles reales y los niveles registrados. Todas las discrepancias significativas en las existencias deben someterse a una investigación para evitar confusiones involuntarias o problemas. Se deben llevar registros.

Los envases dañados no deben emitirse a menos que se tenga la certeza de que la calidad del producto que contienen no se ha alterado. Todo contenedor dañado debe informarse sin demora a la persona responsable del aseguramiento de la calidad. Toda medida que se adopte debe seguir un procedimiento escrito y documentado.

Todas las existencias deben controlarse de forma regular para detectar productos obsoletos y caducados. Se deben tomar todas las precauciones necesarias para evitar la emisión de productos obsoletos. La manipulación de dichos materiales debe estar sujeta a un procedimiento escrito.

Los productos retirados deben identificarse, registrarse, conciliarse y almacenarse por separado en un área segura hasta que se haya tomado una decisión sobre su eliminación. La decisión debe tomarse lo antes posible, en colaboración con el fabricante. Un miembro del personal debidamente calificado y experimentado debe realizar una evaluación.

Los artículos devueltos deben manipularse de acuerdo con un procedimiento escrito. Deben ponerse en cuarentena hasta que se haya tomado una decisión con respecto a su eliminación. Los productos devueltos por el cliente deben destruirse de acuerdo con los requisitos nacionales, a menos que se tenga la certeza de que su calidad es satisfactoria. En ese caso, se puede considerar la posibilidad de revenderlos. En esta evaluación deben tenerse en cuenta la naturaleza del producto, los requisitos especiales de almacenamiento, su estado y su historia, así como el tiempo transcurrido desde su emisión. Si surge alguna duda sobre la calidad del producto, no debe considerarse apto para su reemisión. Se debe registrar cualquier medida implementada.



La agencia de adquisición debe tener un sistema de distribución bien administrado que logre los siguientes objetivos:

- Mantener un suministro constante de medicamentos
- Conservar los medicamentos en buenas condiciones durante todo el proceso de distribución
- Asegurar condiciones de transporte controladas
- Minimizar las pérdidas de medicamentos por deterioro y caducidad
- Mantener inventarios precisos
- Racionalizar los puntos de almacenamiento de medicamentos
- Utilizar los recursos de transporte disponibles de la manera más eficiente posible
- Reducir el robo y el fraude
- Proporcionar información para prever las necesidades de medicamentos

### Medidas para asegurar la integridad y calidad de los productos durante la distribución

Para asegurar la integridad y calidad de los productos durante la distribución, se deben seguir los principios establecidos en las directrices de la OMS incluidas en *Good Trade and Distribution Practices for Pharmaceutical Starting Materials*<sup>9</sup> (Buenas prácticas de comercialización y distribución para materias primas farmacéuticas).

#### Condiciones de transporte

Los productos farmacéuticos deben transportarse de manera que la integridad del producto no se vea afectada y se mantengan las condiciones de almacenamiento adecuadas. Cuando se produzcan alteraciones en la temperatura durante el transporte, debe realizarse una evaluación de riesgos para asegurar que se tome una decisión informada sobre el destino de los productos.

Se deben tomar todas las precauciones para minimizar el riesgo de robo y fraude. Se pueden considerar diferentes medidas y estrategias para prevenir el robo y el fraude, entre las que

---

<sup>9</sup> Organización Mundial de la Salud. 2004. "Good Trade and Distribution Practices for Pharmaceutical Starting Materials". Anexo 2 en: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Informe 38. Serie de informes técnicos de la OMS, n.º 917. Ginebra: OMS. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4899e/s4899e.pdf>

se incluyen, entre otras, las siguientes: control de inventario; uso de contenedores cerrados con llave; envoltura plástica retráctil de palés enteros; uso de identificadores únicos (por ejemplo, uso de dispositivos de identificación únicos y difíciles de quebrantar que indiquen la manipulación; impresión de todos los contenedores y embalajes externos con un sello o monograma único; registro de los números de lote en todos los contenedores inmediatos y embalajes externos; acuerdo de no vender productos del mismo lote a ningún otro comprador y uso de dispositivos de etiquetado electrónico); impresión de contenedores y embalajes, y registro de números de lote.

### **Cadena de frío**

Se debe tener cuidado especial cuando se utiliza una cadena de frío. Si los productos farmacéuticos se distribuyen en condiciones de refrigeración o frío controladas, se deben utilizar envases apropiados. Los envases deben embalarse de conformidad con los SOP establecidos para asegurar que los productos no se vean afectados de forma negativa.

Cuando se utilice un agente refrigerante, como hielo seco, en una cadena de frío, es necesario asegurarse de que el producto no entre en contacto con el agente refrigerante, ya que esto puede afectar negativamente la calidad del producto (por ejemplo, como resultado de la congelación).

El proceso debe validarse para cubrir el tiempo de transporte estimado y tener en cuenta las condiciones ambientales previstas.

### **Control y registros de la temperatura y humedad relativa**

Se deben usar dispositivos calibrados para supervisar condiciones como la temperatura y la humedad relativa (cuando sea necesario) durante el transporte. Los registros deben estar disponibles para su revisión.

### **Envío de productos**

Las normas relativas a los procedimientos de envío deben establecerse en función de la naturaleza de los productos farmacéuticos que se envíen y se deben tener en cuenta las precauciones especiales necesarias. Deben cumplirse todos los requisitos especiales de empaque para el traslado de los productos. Algunos productos pueden requerir una protección especial antes de poder enviarse por mar o por aire. Se debe cumplir con toda la legislación que pueda afectar a estos requisitos.

El contenedor exterior debe proporcionar una protección adecuada contra todos los agentes externos y debe estar etiquetado de forma indeleble y clara. Se deben embalar los productos de manera que se reduzca al mínimo el riesgo de robo (por ejemplo, mediante contenedores cerrados con llave o envoltura plástica retráctil de palés enteros).

Se deben conservar los registros de envío, en los que se indicarán, como mínimo, la fecha de envío, el nombre y la dirección del cliente, la descripción del producto (por ejemplo, nombre, forma de dosificación y concentración [si corresponde], número de lote y cantidad), y las condiciones de transporte y almacenamiento.

## Seguimiento

Los registros de distribución deben contener información suficiente para permitir el seguimiento del producto desde el punto de suministro hasta el punto de entrega. El seguimiento de los productos es fundamental en caso de que sea necesario retirarlos del mercado. También ayudará a detectar casos de robo y fraude. Cualquier discrepancia debe investigarse y estar seguida de medidas apropiadas para abordar posibles incumplimientos en materia de seguridad.

Además de los registros de distribución, existen diferentes tecnologías para el seguimiento de los productos desde la producción hasta el consumidor; por ejemplo, la impresión de códigos 2D (como Datamatrix) en los envases, el uso de tintas forenses, las firmas criptográficas, los sellos de seguridad, las etiquetas de identificación por radiofrecuencia (Radio Frequency Identification, RFID), los empaques con materiales especiales, la superficie láser o la combinación de múltiples tecnologías. Estas tecnologías permiten un control más riguroso de la cadena de suministro; sin embargo, su uso podría aumentar el costo del producto.



La calidad de todos los productos adquiridos debe controlarse de forma continua. La recalificación o reevaluación debe realizarse a intervalos regulares para asegurar que los productos adquiridos sigan cumpliendo las normas y los estándares definidos.

## Principios de la reevaluación rutinaria y no rutinaria de productos y fabricantes

### Reevaluación de los productos

La información de los productos debe revisarse cada cinco años o antes si se producen cambios importantes. La agencia de adquisición debe contar con un mecanismo para asegurar que los fabricantes informen cualquier cambio previsto en el producto que pueda afectar su seguridad, eficacia o calidad. Los fabricantes deben comunicar lo siguiente con respecto al producto:

- Cambio del proceso, lugar o equipo de fabricación en relación con el producto
- Cambio de los fabricantes contratados
- Cambio de los laboratorios de control de emisión de los productos farmacéuticos
- Cambio de los fabricantes del API, los contenedores o cierres

- Cambios en la formulación o composición del producto
- Nuevo método analítico en las pruebas del API, productos intermedios o productos terminados
- Cambio en las especificaciones
- Cambio en la vida útil

A partir de la información presentada, la persona responsable de la precalificación debe decidir si aprueba los cambios o si solicita datos adicionales, y debe informar al área de compras sobre los cambios y el resultado de la evaluación de dichos cambios.

La reevaluación no rutinaria de los productos debe hacerse en los siguientes casos:

- Si el fabricante incurre en alguna omisión en el procedimiento de evaluación inicial o si se evidencian omisiones durante las actividades de seguimiento en relación con los requisitos, incluido el cumplimiento de las normas del sistema de calidad y la falta de notificación de las reclamaciones.
- Si la agencia de adquisición documenta que uno o más lotes de productos suministrados no cumplen con las especificaciones acordadas del producto o si se descubren fallas relacionadas con la seguridad, el rendimiento o la calidad del producto.
- Si la investigación de una reclamación lleva a la conclusión de que se cuestiona la calidad o la seguridad del producto.
- Si se detecta algún tipo de fraude o conducta poco ética por parte del fabricante.
- Si se suministran uno o varios lotes de productos y se considera que no cumplen con las especificaciones acordadas del producto.
- Si la organización recibe una reclamación considerada de carácter grave.
- Si la organización considera que los cambios en el origen del API, la formulación, el método de fabricación, las instalaciones u otros aspectos de la producción requieren una reevaluación.
- Si el suministro se ha interrumpido durante un año o más.

En caso de que existan cambios o variaciones en los productos, la publicación de la OMS, *Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products: A Manual for Medicines Regulatory Authorities*<sup>10</sup> (13) proporciona orientación sobre cuándo proceder y con qué tipo de reevaluación.

---

<sup>10</sup> Organización Mundial de la Salud. 2011. *Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products: A Manual for National Medicines Regulatory Authorities (NMRAs)*. 2ª edición. Ginebra: OMS. Disponible en [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44576/9789241501453\\_eng.pdf;jsessionid=49861414B7761E8954861D6069D3A9DB?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44576/9789241501453_eng.pdf;jsessionid=49861414B7761E8954861D6069D3A9DB?sequence=1)

La agencia de adquisición debe suspender o quitar un producto precalificado y sus instalaciones de fabricación de la lista de recalificación si existen pruebas de que no se cumplen los requisitos de la precalificación.

### **Reevaluación de los fabricantes**

La reinspección de los fabricantes debe realizarse a intervalos regulares en función de una evaluación de riesgos, pero no menos de cada cinco años. Las agencias de adquisición deben contar con un mecanismo que asegure que los fabricantes comuniquen de inmediato cualquier cambio en el lugar, proceso o equipo de fabricación que pueda tener un impacto en su precalificación. Puede ser necesaria una recalificación no rutinaria en las siguientes situaciones:

- Si se omitió información durante la evaluación inicial;
- si se sospecha que la información es falsa o engañosa durante la evaluación de seguimiento;
- si se implementan cambios que puedan afectar la precalificación del lugar de fabricación, como cambios en el personal clave o en la estructura organizacional, cambios en el equipo, en los aparatos o en el proceso de fabricación, o la renovación o adición de instalaciones que requieran validación, puesta en marcha o reinspección;
- si se recibe una reclamación considerada de carácter grave.

La agencia de adquisición debe suspender o quitar un producto precalificado y sus instalaciones de fabricación de la lista de recalificación si existen pruebas de que no se cumplen los requisitos de la precalificación.

### **Supervisión de la calidad y las reclamaciones de los productos**

Las muestras aleatorias de lotes de productos farmacéuticos tomadas de conformidad con un procedimiento de muestreo predefinido (a partir de una evaluación de riesgos) se deben enviar para su análisis independiente en un laboratorio de control de calidad fiable (por ejemplo, un laboratorio precalificado por la OMS) para corroborar el cumplimiento de las especificaciones del producto final como parte del programa de seguimiento continuo.

Las reclamaciones deben gestionarse de acuerdo con un procedimiento escrito. Cualquier reclamación relacionada con un producto farmacéutico o lote de productos suministrados debe investigarse exhaustivamente e incluir un análisis de las causas subyacentes, una evaluación de riesgos y un informe eficaz de acciones correctivas y preventivas (CAPA) para evitar la recurrencia.

Se debe disponer de un informe escrito sobre la reclamación, la investigación, la implementación eficaz de las CAPA y el resultado. La naturaleza de la reclamación debe comunicarse al fabricante. El resultado de la investigación debe comunicarse a quien presenta la reclamación.



## MÓDULO II

# ENFOQUE PRAGMÁTICO PARA ASEGURAR LA CALIDAD DE LOS PRODUCTOS DE MNCH



## MÓDULO II

# ENFOQUE PRAGMÁTICO PARA ASEGURAR LA CALIDAD DE LOS PRODUCTOS DE MNCH

Los productos farmacéuticos que obtuvieron la aprobación de la SRA, precalificados por el PQTm de la OMS o con una recomendación positiva del ERP se consideran de alta calidad y, por lo tanto, son recomendados en forma generalizada para su adquisición. Sin embargo, muchos productos de MNCH no están cubiertos por el PQTm de la OMS, el ERP o una SRA. Además, las agencias de adquisición tienen una capacidad limitada y a menudo no están en condiciones de evaluar el paquete de información sobre el producto y el lugar de fabricación de la misma manera que estos organismos rigurosos. Por lo tanto, se necesita un enfoque pragmático para las agencias de adquisición con capacidad limitada, con la finalidad de respaldar su sistema de aseguramiento de la calidad de las adquisiciones y permitir el acceso oportuno a productos de MNCH de calidad adicional más allá de la cobertura del PQTm de la OMS, la SRA o el ERP, para satisfacer las necesidades de los pacientes.

Todos los productos farmacéuticos deben obtener la aprobación de la NMRA del país donde se van a utilizar. Además, los productos solo deben adquirirse si cumplen los siguientes criterios:

1. Los productos están precalificados por la OMS o por el PQTm de la OMS o aprobados por una Autoridad Reguladora Rigurosa (que pronto se reemplazará por las autoridades designadas por la OMS);

### **O BIEN**

2. en caso de que no estén precalificados por la OMS ni aprobados por una SRA, tienen una aprobación provisional de un panel de revisión de expertos calificado, que es convocado por la OMS;

## O BIEN

3. en caso de que los productos no estén precalificados por la OMS, aprobados por una SRA ni calificados por un ERP, se deben adquirir a través de fuentes acreditadas, como mayoristas reconocidos o acreditados (es decir, con BPD o certificados por las normas ISO) por entidades establecidas, que indican que cumplen un nivel mínimo de pruebas de productos realizadas por un laboratorio de control del PQP de la OMS encargado de determinar si se trata de un producto de calidad inferior o falsificado.

Al igual que con el ERP, esto no asegura la calidad de los productos, sino que proporciona un nivel alto de confianza en que el producto no es de calidad inferior o falsificado.

Cuando se requiera este proceso, las aprobaciones de las adquisiciones deben limitarse a 12 meses.

El aseguramiento de la calidad de estos productos exige varios componentes:

- Cumplimiento de las normas internacionales de calidad de fabricación (es decir, de la ICH o la OMS), que es evaluado de forma independiente por expertos calificados.
- Cumplimiento asegurado de las cGMP internacionales (es decir, de la ICH o la OMS) después de la inspección del lugar por expertos independientes.
- Evaluación por parte de una organización que puede imponer consecuencias significativas por incumplimiento.

Este módulo describe diferentes procesos de evaluación, requisitos de documentación y requisitos de control de calidad, en función del estado de registro del producto que se va a precalificar, que deben considerarse para asegurar la calidad de los productos de MNCH durante la precalificación y la adquisición.

## PROCESO DE EVALUACIÓN

Existen dos posibles enfoques de evaluación, la evaluación abreviada o la evaluación completa, según se describe a continuación.

### Evaluación abreviada

Se puede realizar una evaluación abreviada de los productos ya precalificados por el PQPm de la OMS, aprobados por una SRA, evaluados positivamente por el ERP o registrados por la NMRA del país de uso u otras NMRA reconocidas. La agencia de adquisición puede reconocer la evaluación científica de los productos farmacéuticos realizada por esas partes para facilitar y acelerar el proceso de precalificación, y así optimizar el uso de los recursos de la agencia de adquisición y de los fabricantes.

En el marco del procedimiento de la evaluación abreviada, el fabricante comparte con la agencia de adquisición pruebas de una aprobación regulatoria previa, como la carta de aprobación de precalificación de la OMS, la autorización de comercialización o el CPP

emitido por la SRA o la NMRA reconocida, la carta del ERP en la que se indica la recomendación de uso y otros documentos, según se indica en la Sección 2 de este módulo (Requisitos de documentación). De este modo, la agencia de adquisición fundamenta su decisión de precalificar el producto a partir de esta información para evitar repetir la evaluación exhaustiva.

Nota: El período de validez de la recomendación del ERP suele limitarse a un máximo de 12 a 18 meses a partir de la recomendación del ERP, en función de la política de control de calidad de la agencia de adquisición que encargó la revisión del ERP. Por consiguiente, la agencia de adquisición que desee adoptar la recomendación del ERP debe verificar su validez en ese momento y realizar un análisis de riesgos para las adquisiciones en un plazo limitado.

## Evaluación completa

Cuando la agencia de adquisición tenga que adquirir un producto sin precalificación de la OMS, aprobación regulatoria de la SRA u otra recomendación del ERP o de una NMRA reconocida, se deberá realizar una evaluación completa de los documentos que demuestren la calidad, seguridad y eficacia del producto, según se indica en la sección 2(c) a continuación. La agencia de adquisición, a través de sus expertos técnicos o de evaluadores externos calificados y designados, tiene que evaluar los riesgos de calidad del producto para tomar una decisión con respecto a la adquisición en un plazo limitado, durante el cual se espera que el fabricante avance en el proceso de registro ante la NMRA o que renuncie al requisito de registro.

La evaluación de riesgos se aplica a los siguientes atributos principales del producto presentado:

- Estado de GMP del lugar de fabricación
- Fabricación y controles del FPP
- Estabilidad y vida útil
- Fuentes y calidad del API
- Pruebas de equivalencia terapéutica

Las siguientes deficiencias deben considerarse como una “objeción para la adquisición”:

- Falta de pruebas suficientes del cumplimiento de las GMP.
- La especificación del FPP o la validación analítica de un parámetro de prueba esencial son inaceptables; en el caso de los productos estériles, el proceso de fabricación no está validado de forma adecuada.
- Los datos de estabilidad disponibles no permiten ninguna asignación de vida útil del producto.
- No se han presentado datos de eficacia y seguridad o son insatisfactorios (por ejemplo, varias deficiencias importantes).
- La especificación del API no es aceptable para un parámetro de prueba esencial, como las impurezas.

En el caso de los productos que tengan las siguientes deficiencias, la adquisición solo podrá considerarse cuando no existan alternativas y siempre que el beneficio sea mayor que el riesgo de adquirir un producto que carezca de aseguramiento de la calidad completa. Estas deficiencias incluyen lo siguiente:

- La especificación del FPP es aceptable, pero los métodos analíticos no están suficientemente validados;
- la vida útil está respaldada mediante datos de estabilidad insuficientes (por ejemplo, la presentación de datos sobre un solo lote de un producto con problemas potenciales de estabilidad);
- no se han presentado datos de bioequivalencia, pero para los productos administrados por vía oral, los datos de disolución de medios múltiples muestran similitudes (es decir, para los productos que no se administran por vía oral, otros datos in vitro, según corresponda, indican similitudes) O el comparador es un producto genérico no precalificado o no autorizado por la SRA;
- el API tiene especificaciones aceptables, pero se han identificado problemas de GMP.

Las muestras deben analizarse cuando un producto no tenga la aprobación reglamentaria de la NMRA del país de uso ni de otras NMRA reconocidas o cuando la calidad sea dudosa, para asegurar el cumplimiento de la especificación del producto terminado. La agencia de adquisición debe asegurarse de que el laboratorio que realice las pruebas cumpla las cGMP y las GLP. Por lo tanto, se recomienda el uso de un laboratorio de control de calidad precalificado por la OMS o de un laboratorio acreditado según la norma ISO:IEC 17025.

## REQUISITOS DE DOCUMENTACIÓN

El tipo de paquete de información sobre el producto que se debe presentar durante el proceso de precalificación dependerá del estado de registro de los productos que se vayan a precalificar, según se detalla a continuación.

### **A. Productos precalificados por el PQTm de la OMS, aprobados por una SRA o evaluados positivamente por el ERP**

Los productos que ya están precalificados por el PQTm de la OMS, aprobados por una SRA o evaluados positivamente por el ERP se consideran de calidad asegurada y, por lo tanto, se recomiendan para la precalificación y la adquisición.

La agencia de adquisición debe estipular que el producto presentado sea el mismo que los productos aprobados por el PQTm de la OMS, la SRA o el ERP en cuanto a todas las características técnicas, incluidas las siguientes:

- La misma composición del API y de los excipientes;
- las mismas fuentes del API y de los excipientes;
- las mismas instalaciones, línea, equipos y edificio de fabricación;

- las mismas especificaciones del API;
- las mismas especificaciones del FPP;
- el mismo tipo de material de empaque.

Los fabricantes deben declarar y justificar cualquier diferencia e indicar que esta no tiene ningún impacto que modifique la seguridad, eficacia y calidad del FPP.

Se puede llevar a cabo una evaluación abreviada, debido a que el producto ya ha superado la evaluación rigurosa de calidad, seguridad y eficacia. Se debe incluir la siguiente información o documentos en el paquete de información sobre el producto que se presentará a la agencia de adquisición para la evaluación abreviada durante el proceso de precalificación:

- Una declaración que confirme que el FPP, incluidos, entre otros, la composición/fórmula, la concentración, el proceso de fabricación, las especificaciones, el empaque y la información del producto, será, al momento de la presentación y después de la precalificación, en todos los aspectos igual al producto precalificado por el PQTm de la OMS, registrado ante la SRA de referencia o recomendado para su uso por el ERP.
- Una copia de la carta de aprobación de precalificación de la OMS, la autorización de comercialización emitida por la SRA de referencia, la carta del ERP que indique que se recomienda la adquisición u otro equivalente, para demostrar que el producto ya está precalificado por el PQTm de la OMS, aprobado por las SRA o revisado y recomendado para su uso por el ERP.
- La información del producto aprobado (es decir, el resumen de las características del producto [Summary of Product Characteristics, SmPC] u otro equivalente, el folleto informativo para el paciente [patient information leaflet, PIL] o su equivalente y las etiquetas).
- Muestras del mismo producto para el que se solicita la precalificación a fin de permitir la inspección visual con el COA correspondiente.

El producto debe estar autorizado por la NMRA del país de uso antes de que se pueda adquirir y suministrar al país. La agencia de adquisición debe trabajar en estrecha colaboración con la NMRA para asegurar que se aplique un proceso de registro acelerado para agilizar el acceso al producto. Se sugiere a la NMRA que reconozca la carta de aprobación de precalificación de la OMS, la autorización de comercialización emitida por la SRA de referencia y la carta del ERP en la que se recomienda la adquisición, con el objetivo de evitar que se repitan las evaluaciones.

## **B. Productos aprobados por la NMRA del país de uso u otras NMRA reconocidas:**

La NMRA es responsable de asegurar la calidad de los medicamentos, incluida la evaluación de los datos de calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos terminados y la inspección de las instalaciones de fabricación correspondientes de acuerdo con las normas y los estándares internacionales vigentes. Sin embargo, es

posible que algunas NMRA no mantengan sus requisitos reglamentarios o sistemas de evaluación en consonancia con las normas y los estándares internacionales vigentes. Por lo tanto, la agencia de adquisición debe consultar con la NMRA y la OMS para determinar qué tipo de aprobación regulatoria se puede reconocer y si se puede realizar una evaluación abreviada.

La agencia de adquisición debe exigir que el producto presentado sea el mismo que los productos aprobados por la NMRA del país de uso u otras NMRA reconocidas en cuanto a todas las características técnicas, incluidas las siguientes:

- La misma composición del API y de los excipientes;
- las mismas fuentes del API y de los excipientes;
- las mismas instalaciones, línea, equipos y edificio de fabricación;
- las mismas especificaciones del API;
- las mismas especificaciones del FPP;
- el mismo tipo de material de empaque.

Los fabricantes deben declarar y justificar cualquier diferencia e indicar que no tiene ningún impacto en la seguridad, eficacia y calidad del FPP.

Se puede llevar a cabo una evaluación abreviada, debido a que el producto ya ha superado la evaluación de calidad, seguridad y eficacia de acuerdo con las normas y estándares internacionales. Se debe incluir la siguiente información o documentos en el paquete de información sobre el producto que se presenta a la agencia de adquisición para la evaluación abreviada durante el proceso de precalificación:

- Una declaración que confirme que el FPP, incluidos, entre otros, la composición/fórmula, la concentración, el proceso de fabricación, las especificaciones, el empaque y la información del producto, será, al momento de la presentación y después de la precalificación, en todos los aspectos igual al producto aprobado por la NMRA del país de uso u otra NMRA reconocida.
- Una copia de la autorización de comercialización o un CPP actual emitido por la NMRA del país de uso.
- Evidencia del cumplimiento de las GMP, como un certificado de GMP, el informe de inspección emitido por la NMRA reconocida o las iniciativas regionales de armonización de registros.
- La información del producto aprobado (es decir, el SmPC u otro equivalente, el PIL o su equivalente y las etiquetas).
- Muestras del mismo producto para el que se solicita la precalificación a fin de permitir la inspección visual con el COA correspondiente.

### **C. Cuando no se cumplen las condiciones establecidas en los puntos A y B o cuando se debe reevaluar la calidad del producto**

Cuando los productos registrados no cumplen los criterios anteriores establecidos por la agencia de adquisición o cuando no hay suficientes productos registrados disponibles, es posible que la agencia de adquisición tenga que obtener los productos de fuentes no registradas. La agencia de adquisición debe solicitar a los fabricantes lo siguiente:

- El registro de los productos ante la NMRA del país de uso previsto;

#### **O BIEN**

- la solicitud de una exención si cumplen las condiciones de exención de los requisitos de registro según lo indicado por la NMRA del país de uso previsto.

La agencia de adquisición debe trabajar en estrecha colaboración con la NMRA para asegurar la existencia de mecanismos o regulaciones para acelerar el registro o para eximir los requisitos de registro, con el objetivo de facilitar las licitaciones gubernamentales.

Para asegurar la calidad del producto, se debe llevar a cabo una evaluación completa. Se debe solicitar a los fabricantes que proporcionen la siguiente información o documentos en el paquete de información sobre el producto para la revisión por parte de la agencia de adquisición durante el proceso de precalificación:

- Una copia de la autorización de comercialización, un CPP actual o una autorización de fabricación (que certifique que la empresa está autorizada a fabricar el producto presentado) emitida por la NMRA del país de origen.
- El estado de registro en otros países, incluida toda la información sobre los lugares en los que el producto se ha retirado del mercado o donde se ha rechazado, aplazado o retirado la solicitud.
- Evidencia del cumplimiento de las GMP, como un certificado de GMP o el informe de inspección emitido por la NMRA competente.
- Revisión de la calidad del producto.
- Proceso de fabricación del FPP.
- Especificaciones del API y FPP de acuerdo con las normas de farmacopeas reconocidas internacionalmente (por ejemplo, la Farmacopea de Estados Unidos, Británica, Europea o Internacional).
- Datos de las pruebas de estabilidad (tanto en estudios acelerados como en tiempo real) según las pautas de la ICH o de la OMS.
- Pruebas de seguridad y eficacia (por ejemplo, datos de bioequivalencia o datos para respaldar la bioexención).
- La información del producto aprobado (es decir, el resumen de las características del producto u otro equivalente, el folleto informativo del producto o su equivalente y las etiquetas).

- Muestras del producto con una cantidad suficiente de unidades de forma de dosificación para realizar un análisis de laboratorio completo, incluido el COA respectivo.

Los expertos técnicos de la agencia de adquisición deben examinar y realizar una evaluación de riesgos de la información obtenida para llegar a una conclusión sobre la posible aceptabilidad de la adquisición en un plazo limitado. Este mecanismo de evaluación es una solución temporal a seguir mientras se registra el producto o mientras se tramita una exención del requisito de registro ante la NMRA.

Pueden nombrarse evaluadores externos debidamente calificados, siempre que cumplan la política de la agencia de adquisición en cuanto a la confidencialidad, los conflictos de intereses y los recursos financieros.

## REQUISITOS DE CONTROL DE CALIDAD

Los controles de calidad incluyen el control de calidad previo al envío que realiza el fabricante antes de enviar el producto a la agencia de adquisición, el control de calidad posterior al envío que hace la agencia de adquisición y la supervisión posterior a la comercialización para asegurar que los productos se almacenan correctamente y cumplen siempre con la calidad deseada para su uso por parte del paciente. Los requisitos de control de calidad dependerán del estado de registro de los productos que se vayan a precalificar, según se detalla a continuación.

### A. Productos precalificados por el PQTm de la OMS, aprobados por una SRA o evaluados positivamente por el ERP

Control de calidad antes del envío:

- El fabricante debe realizar el control de calidad antes de enviar el producto a la agencia de adquisición.
- La agencia de adquisición debe revisar el COA emitido por el fabricante para confirmar que el producto entregado coincide con el producto precalificado, solicitado y certificado como un producto que cumple la especificación del FPP.

Control de calidad posterior al envío, incluido el control de importación (inspección y pruebas de control de calidad durante la importación y tras la llegada al almacén de distribución o almacenamiento):

- El control de calidad posterior al envío se puede considerar como un proceso a cargo de la agencia de adquisición.
- Se pueden tomar muestras aleatorias de los productos y enviarlas a laboratorios independientes para su análisis. Las pruebas deben hacerse para evaluar el cumplimiento de las especificaciones del producto. Se recomienda el uso de un laboratorio que cumpla con los estándares internacionales (por ejemplo,

precalificado por la OMS o acreditado por la norma ISO:IEC 17025) para asegurar la fiabilidad de los resultados.

Supervisión posterior a la comercialización:

- Se deben tomar muestras y realizar pruebas periódicas de los productos como parte de una estrategia posterior a la comercialización en función del riesgo para asegurar que los productos se almacenan correctamente y cumplen siempre con la calidad deseada para su uso por parte del paciente. Esto también ayudará a identificar los medicamentos de calidad inferior y falsificados que puedan haberse infiltrado clandestinamente en la cadena de suministro.

## **B. Productos aprobados por la NMRA del país de uso u otras NMRA reconocidas**

Control de calidad antes del envío:

- El fabricante debe realizar el control de calidad antes de enviar el producto a la agencia de adquisición.
- La agencia de adquisición debe inspeccionar envíos aleatorios mediante un agente de inspección independiente antes de enviar los productos. La agencia de inspección independiente se encarga de recolectar las muestras y enviarlas a un laboratorio que cumpla con los estándares internacionales (por ejemplo, precalificado por la OMS o acreditado por la norma ISO:IEC 17025) para hacer las pruebas de control de calidad. Este proceso es complementario a las pruebas de control de calidad a cargo del fabricante.

Control de calidad posterior al envío, incluido el control de importación (inspección y pruebas de control de calidad durante la importación y tras la llegada al almacén de distribución o almacenamiento):

- El control de calidad posterior al envío se puede considerar como un proceso a cargo de la agencia de adquisición.
- Se pueden tomar muestras aleatorias de los productos y enviarlas a laboratorios independientes para su análisis. Las pruebas deben hacerse para evaluar el cumplimiento de las especificaciones del producto. Se recomienda el uso de un laboratorio que cumpla con los estándares internacionales (por ejemplo, precalificado por la OMS o acreditado por la norma ISO:IEC 17025) para asegurar la fiabilidad de los resultados.

Supervisión posterior a la comercialización:

- Se deben tomar muestras y realizar pruebas periódicas de los productos como parte de una estrategia posterior a la comercialización en función del riesgo para asegurar que los productos se almacenan correctamente y cumplen siempre con la calidad deseada para su uso por parte del paciente. Esto también ayudará a identificar los medicamentos de calidad inferior y falsificados que puedan haberse infiltrado clandestinamente en la cadena de suministro.

### **C. Cuando no se cumplen las condiciones establecidas en los puntos A y B o cuando se debe reevaluar la calidad del producto**

Control de calidad antes del envío:

- El fabricante debe realizar el control de calidad antes de enviar el producto a la agencia de adquisición.
- La agencia de adquisición debe inspeccionar cada envío mediante un agente de inspección independiente antes de enviar los productos. La agencia de inspección independiente se encarga de recolectar las muestras que se envían a un laboratorio de control de calidad precalificado por la OMS o acreditado por la norma ISO:IEC 17025 para hacer las pruebas necesarias. Este proceso es complementario a las pruebas de control de calidad a cargo del fabricante.

Control de calidad posterior al envío, incluido el control de importación (inspección y pruebas de control de calidad durante la importación y tras la llegada al almacén de distribución o almacenamiento):

- La agencia de adquisición debe realizar el control de calidad posterior al envío.
- Se deben tomar muestras aleatorias de los productos y enviarlas a laboratorios independientes para su análisis. Se debe usar un laboratorio de control de calidad precalificado por la OMS o acreditado por la norma ISO:IEC 17025 para asegurar la fiabilidad de los resultados. Las muestras deben analizarse para comprobar si cumplen con las especificaciones del producto.

Supervisión posterior a la comercialización:

- Se deben tomar muestras y realizar pruebas periódicas de los productos como parte de una estrategia posterior a la comercialización en función del riesgo para asegurar que los productos se almacenan correctamente y cumplen siempre con la calidad deseada para su uso por parte del paciente. Esto también ayudará a identificar los medicamentos de calidad inferior y falsificados que puedan haberse infiltrado clandestinamente en la cadena de suministro.

MÓDULO III

INFORMACIÓN TÉCNICA PARA  
PRODUCTOS DE MNCH QUE  
SALVAN VIDAS

OXITOCINA

MISOPROSTOL

SULFATO DE MAGNESIO

GENTAMICINA

DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA 7,1 %

AMOXICILINA

REHIDRATACIÓN ORAL

CINC



# MÓDULO III

## INFORMACIÓN TÉCNICA PARA PRODUCTOS DE MNCH QUE SALVAN VIDAS

**E**ste módulo proporciona información técnica útil sobre los productos de MNCH que salvan vidas enumerados por la UNCoLSC para ayudar a las agencias de adquisición a establecer las especificaciones técnicas de los productos que se van a precalificar o a evaluar el paquete de información sobre el producto presentado por el fabricante cuando se debe realizar una evaluación completa. La información de este módulo parte de la revisión de la bibliografía y las monografías de compendios, así como de consultas internas con expertos. En este módulo se incluyen los siguientes productos de MNCH que salvan vidas enumerados por la UNCoLSC:

 Salud materna	 Salud del recién nacido	 Salud del niño
Oxitocina Inyectable, 10 IU en 1 ml	Gentamicina Inyectable 10 mg/ml en vial de 2 ml 40 mg/ml en vial de 2 ml	Amoxicilina Comprimidos dispersables de 250 mg
Misoprostol Comprimidos de 200 microgramos	Digluconato de clorhexidina 7,1 % Solución o gel	Rehidratación oral Solución
Sulfato de magnesio Inyectable 500 mg/ml en 2 ml Ampollas de 10 ml		Cinc Sulfato, gluconato, acetato y citrato; comprimidos dispersables de 10 mg o 20 mg; solución oral de 10 mg por dosis unitaria



# OXITOCINA

INYECTABLE, 10 IU EN 1 ML

## INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

La hemorragia posparto (postpartum hemorrhage, PPH) se refiere al sangrado excesivo después del parto. Si no se trata, puede provocar anemia, choque e incluso la muerte. La PPH es la principal causa de muerte materna en países de ingresos bajos y medianos. La detección, la prevención y el tratamiento adecuados de la PPH pueden salvar la vida de las mujeres y reducir la carga mundial de mortalidad materna.

La prevención y el tratamiento de la mayoría de los casos de PPH requieren el uso de un medicamento uterotónico para aumentar las contracciones musculares en el útero que comprimen los vasos sanguíneos. La OMS recomienda la oxitocina como el medicamento de primera línea para la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto. La Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Básicos para la Supervivencia de Mujeres y Niños también la prioriza como un medicamento esencial.

Otros medicamentos uterotónicos, como el misoprostol, la ergotamina y la ergometrina, tienen algunas desventajas. El misoprostol es el medicamento de segunda línea recomendado por la OMS para la prevención y el tratamiento de la PPH solo cuando no se puede utilizar la oxitocina. Se recomienda su uso en mujeres que dan a luz fuera de una instalación de salud (por ejemplo, partos en el hogar), ya que se administra mediante píldoras en lugar de inyecciones. La ergotamina y la ergometrina tienen más efectos secundarios y solo deben administrarse después de la expulsión de la placenta, debe mantenerse la cadena de frío y están contraindicadas para muchas afecciones, incluida la preeclampsia.

La oxitocina es el medicamento uterotónico más seguro y eficaz para la prevención y el tratamiento de la PPH, y se debe adquirir en lugar de otros medicamentos uterotónicos y debe estar disponible en todas las instalaciones de salud para disminuir los índices de muerte materna y mejorar la salud materna general.

## CONSIDERACIONES CLAVE EN LA ADQUISICIÓN

1. La adquisición debe llevarse a cabo a través de fuentes confiables. Esto incluye fabricantes precalificados por la OMS, aprobados por una SRA o recomendados por el ERP, y con un registro comprobable de productos de calidad.
2. Los compradores se deben enfocar en la calidad del producto para asegurar que sea estéril y seguro para el uso en pacientes, ya que la oxitocina es un medicamento inyectable.

## CONSIDERACIONES CLAVE SOBRE LA CALIDAD

### **Especificaciones del producto**

La oxitocina inyectable debe cumplir con las especificaciones de calidad detalladas en la sección “Especificaciones del producto” a continuación.

### **Empaque y etiquetado**

El sistema de cierre del contenedor (ampolla/vial) debe ser suficiente para preservar la esterilidad durante la vida útil del producto.

Se puede encontrar información adicional sobre el empaque y el etiquetado de la oxitocina inyectable en el punto 4 del anexo A2.

### **Almacenamiento, transporte y distribución**

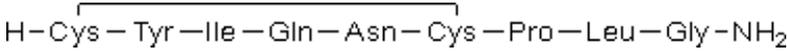
La oxitocina que se compra debe estar etiquetada y almacenarse entre 2 °C y 8 °C desde el punto de fabricación hasta el punto de uso para mantener la calidad del producto.

Si bien algunos fabricantes afirman que el producto puede almacenarse a temperatura ambiente controlada entre 20 °C y 25 °C, debe tenerse en cuenta que la temperatura ambiente en las instalaciones de salud de los países tropicales a menudo supera la temperatura ambiente controlada, lo que puede poner en riesgo la calidad de la oxitocina.

La oxitocina es termosensible y pierde eficacia después de tres meses de almacenamiento a temperaturas superiores a 30 °C. Los problemas graves de calidad pueden deberse a un transporte y almacenamiento inadecuados, que pueden exponer el producto a altas temperaturas capaces de degradarlo y provocar un efecto reducido.

Se deben proporcionar registros detallados de todas las etapas del transporte desde la fecha en que la oxitocina sale del lugar de fabricación del FPP hasta su llegada a las instalaciones del comprador, para asegurar que el producto no se ha sometido a temperaturas adversas durante un período potencialmente perjudicial. El comprador debe llegar a un acuerdo con

el fabricante o distribuidor del FPP para utilizar el transporte y la manipulación más adecuados para proteger el producto de la exposición a temperaturas altas. Se pueden utilizar registradores de datos o integradores de temperatura/tiempo adecuados para alertar a los compradores de cualquier alteración durante el transporte y para que estén atentos a la posible degradación de la oxitocina.

<b>Nombre del producto medicinal</b>	Oxitocina inyectable
<b>Nombre químico</b>	Oxitocina (Disulfuro cíclico de L-cisteinil-L-tirosil-L-isoleucil-L-glutamil-L-asparaginil-L-cisteinil-L-prolil-L-leucil-glicinamida [1→6]) La oxitocina es un nonapéptido cíclico sintético que tiene la estructura de la hormona producida por el lóbulo posterior de la glándula pituitaria que estimula la contracción del útero y la eyección de la leche en los mamíferos receptivos. Al ser completamente sintética, no contiene vasopresina y tiene un efecto constante y seguro.
<b>Estructura química</b>	$C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ 
<b>Forma farmacéutica</b>	Solución estéril inyectable Solución clara e incolora
<b>Composición cualitativa y cuantitativa</b>	La oxitocina inyectable es una solución estéril de oxitocina o una dilución estéril de solución concentrada de oxitocina en agua para inyectables. Contiene 10 IU de oxitocina por cada ml.  Lista de posibles excipientes <sup>1</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ácido acético</li> <li>- Clorobutanol</li> <li>- Etanol</li> <li>- Trihidrato de acetato de sodio</li> <li>- Agua para inyecciones</li> </ul>
<b>Empaque y presentación</b>	La Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS establece “inyección de oxitocina de 10 IU en 1 ml”, lo que no excluye la adquisición de cualquier presentación particular de oxitocina inyectable. La oxitocina inyectable por lo general se presenta en ampollas de vidrio. Sin embargo, algunos fabricantes suministran el producto en viales de vidrio o plástico.

<sup>1</sup> Basada en la fórmula de un producto innovador, Syntocinon®.

## SUMINISTRO



En general, los productos precalificados por el PQP de la OMS o aprobados por una SRA se consideran de calidad asegurada y su adquisición es altamente recomendada. A falta de productos precalificados por la OMS, aprobados por la SRA o recomendados por el ERP, se puede considerar la adquisición de otros medicamentos de fuentes confiables, como fabricantes aprobados por los organismos de la ONU. De otro modo, la agencia de adquisiciones puede realizar su propio control de calidad, como se describe en el Módulo II.

### Productos precalificados por la OMS

Hasta febrero de 2018, hay dos oxitocinas inyectables precalificadas por el PQP de la OMS, como se muestra a continuación. Se recomienda verificar la información actualizada al momento de la adquisición disponible en <https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists/medicines>.

Tabla O-1. Lista de oxitocinas inyectables precalificadas por la OMS

NÚMERO DE REF. DE LA OMS	RH050	RH053(a)
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	PT Sanbe Farma, Jl. Taman Sari no. 10, Bandung, 40116, Indonesia	Grindeks JSC, 53 Krustpils Street, Riga, 1057, Letonia
SITIO DE FABRICACIÓN	Sitio de fabricación del FPP: PT Sanbe Farma, Planta de preparación estéril, unidad 3, Jl. Industri Cimarene No. 8, Desa Cimareme, Kecamatan Ngamprah, Kabupaten Bandung Barat, 40553, Indonesia	Sitio de fabricación del FPP: HBM Pharma SRO, Sklabinska 30, Martin, 036 80, Eslovaquia
	Sitio de fabricación del API: Grindeks JSC, 53 Krustpils Street, Riga, 1057, Letonia	Sitio de fabricación del API: Grindeks JSC, 53 Krustpils Street, Riga, 1057, Letonia
FORMA DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIÓN	Solución inyectable 10 IU/ml	Solución inyectable 10 IU/ml
EMPAQUE Y PRESENTACIÓN	Ampolla: vidrio tipo I 1 ml x 10	Ampolla: vidrio tipo I 1 ml x 5 1 ml x 10
FECHA DE PRECALIFICACIÓN	30 de junio de 2017	16 de abril de 2015
VIDA ÚTIL	18 meses	48 meses
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar en un refrigerador (2-8 °C), no congelar, proteger de la luz	Almacenar en un refrigerador (2-8 °C), proteger de la luz

(a) Indica un producto aprobado por la SRA que ha sido precalificado según la evaluación abreviada.

Tabla O-2. Ejemplos de oxitocinas inyectables de 10 IU en 1 ml aprobadas por la SRA

NOMBRE DEL PRODUCTO	SRA	TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	NÚMERO DE REGISTRO	EMPAQUE Y PRESENTACIÓN	VIDA ÚTIL	CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO
Syntocinon® concentrado de 10 IU/ml para solución o para infusión	MHRA del Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Reino Unido	PL 00101/0960	Ampolla de vidrio transparente de 1 ml	5 años	Almacenar en un refrigerador (2-8 °C) Se puede almacenar hasta 30 °C durante 3 meses, pero luego debe desecharse
Solución de oxitocina de 10 IU/ml para infusión	MHRA del Reino Unido	Peckforton Pharmaceuticals Ltd, Reino Unido	PL 15760/0036	Ampolla de vidrio transparente tipo I (Farmacopea Europea) de 1 ml	4 años	Almacenar en un refrigerador (2-8 °C) Se puede almacenar hasta 30 °C durante 3 meses, pero luego debe desecharse
Concentrado de oxitocina de 10 IU/ml para solución o para infusión	MHRA del Reino Unido	Hamel Pharmaceuticals Ltd, Reino Unido	PL 01502/0097, PL 01502/0102	Ampolla de vidrio transparente de 1 ml	5 años	Almacenar en un refrigerador (2-8 °C)
Concentrado de oxitocina de 10 IU/ml para solución o para infusión	MHRA del Reino Unido	Wockhardt UK Ltd, Reino Unido	PL 29831/0625	Ampolla transparente de vidrio neutro tipo I de 1 ml	3 años	Almacenar en un refrigerador (2-8 °C) Se puede almacenar hasta 30 °C durante 3 meses, pero luego debe desecharse
Solución de oxitocina inyectable de 10 IU	MHRA del Reino Unido	EVER Neuro Pharma GmbH, Austria	PL 40369/0006	Ampolla de vidrio incoloro (tipo I) de 1 ml	3 años	Almacenar en un refrigerador (2-8 °C) Se puede almacenar a menos de 25 °C durante 6 meses, pero luego debe desecharse
Concentrado de oxitocina de Medipha Sante de 10 IU/ml para solución o para infusión	MHRA del Reino Unido	Medipha Sante, Francia	PL 34760/0006	Ampolla de vidrio transparente de 1 ml	3 años	Almacenar en un refrigerador (2-8 °C)
Oxitocina inyectable, Farmacopea de Estados Unidos (USP) (sintética)	FDA de EE. UU.	West-Ward Pharmaceuticals, EE. UU.	NDA n.º 018243	Vial de dosis única de 1 ml	Sin especificar	Almacenar a 25 °C; se permiten alteraciones entre 15 y 30 °C [consultar la temperatura ambiente controlada recomendada por la USP]*. No congelar
Oxitocina inyectable, USP	FDA de EE. UU.	Fresenius Kabi, EE. UU.	NDA n.º 018248	Vial de dosis única de 1 ml	Sin especificar	Almacenar a 20-25 °C; [consultar la temperatura ambiente controlada recomendada por la USP]*. No se puede congelar

NOMBRE DEL PRODUCTO	SRA	TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	NÚMERO DE REGISTRO	EMPAQUE Y PRESENTACIÓN	VIDA ÚTIL	CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO
Pitocin® (oxitocina inyectable, USP)	FDA de EE. UU.	Par Sterile Products LLC, EE. UU.	NDA n.º 018261	Vial de dosis única de 1 ml	Sin especificar	Almacenar entre 20 y 25 °C [consultar la temperatura ambiente controlada recomendada por la USP]
Pitocin® (oxitocina inyectable, USP)	FDA de EE. UU.	Par Sterile Products LLC, EE. UU.	NDA n.º 018261	Vial de dosis única de 1 ml	Sin especificar	Almacenar entre 20 y 25 °C [consultar la temperatura ambiente controlada recomendada por la USP]
Oxitocina inyectable, USP	FDA de EE. UU.	Hikma Farmaceutica, EE. UU.	ANDA n.º 200219	Vial de dosis única de 1 ml	Sin especificar	Almacenar a 20–25 °C; [consultar la temperatura ambiente controlada recomendada por la USP]*. No se puede congelar
Syntocinon®, ampolla inyectable de 10 IU/ml	TGA Australia	Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd, Australia	AUST R 13383	Ampolla de vidrio transparente de 1 ml	Sin especificar	Almacenar en un refrigerador (2-8 °C) No se puede congelar
Sandoz®, ampolla de oxitocina inyectable de 10 IU/ml	TGA Australia	Sandoz Pty Ltd, Australia	AUST R 162499	Ampolla de vidrio transparente de 1 ml	Sin especificar	Almacenar en un refrigerador (2-8 °C) No congelar
Aspen®, ampolla de oxitocina inyectable de 10 IU/ml	TGA Australia	Aspen Pharmcare Australia Pty Ltd, Australia	AUST R 164131	Ampolla de vidrio transparente de 1 ml	Sin especificar	Almacenar en un refrigerador (2-8 °C) No congelar Proteger de la luz Una vez que se retiran del refrigerador, las ampollas pueden almacenarse a menos de 25 °C durante un máximo de 4 semanas, siempre que el producto se utilice antes de la fecha de caducidad impresa. Posteriormente, las ampollas deben desecharse.

\* Se debe tener en cuenta que esta es la condición de almacenamiento aprobada para el mercado de EE. UU. Debido a que la temperatura ambiente en los países de ingresos bajos y medianos a menudo excede la temperatura ambiente controlada, se recomienda que la oxitocina suministrada a esos países se incluya en la cadena de frío entre 2 °C y 8 °C y se etiquete según corresponda.

Se debe tener en cuenta que la lista de productos aprobados por la SRA proporcionada en la tabla anterior no es exhaustiva. La lista puede cambiar con el tiempo. Cuando un fabricante declara que su producto está aprobado por una SRA, debe proporcionar la siguiente información o los siguientes documentos para probar la aprobación de la SRA:

- Una copia de la autorización de comercialización emitida por la SRA de referencia;
- la información del producto aprobado (por ejemplo, el resumen de las características del producto u otro equivalente, el folleto informativo para el paciente o su equivalente y las etiquetas de la SRA de referencia);
- una declaración que confirme que el FPP (incluidos, entre otros, la composición/fórmula, la concentración, la fabricación, las especificaciones, el empaque, la información del producto) será, en todos los aspectos, igual al producto aprobado por la SRA de referencia;
- una muestra del producto.

El comprador puede cotejar la información presentada con los sitios web correspondientes de la NMRA:

- FDA de EE. UU.: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Autoridades reguladoras de la UE: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en)
- Swissmedic: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/services/authorized-medicines/human-and-veterinary-medicines.html>
- Health Canada: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>
- TGA, Australia: <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

### **Productos relacionados**

Otras presentaciones de oxitocina inyectable en el mercado incluyen las siguientes:

- Oxitocina inyectable de 5 IU/ml en ampolla de 1 ml
- Oxitocina inyectable de 10 IU/ml en vial de dosis múltiples de 10 ml
- Oxitocina inyectable de 2 IU/2 ml en ampolla de 2 ml

Se utilizan para las mismas indicaciones, dosificación y administración. Sin embargo, es importante señalar que la Lista de Medicamentos Esenciales (Essential Medicines List, EML) de la OMS recomienda la oxitocina inyectable de 10 IU en una presentación de 1 ml para un uso adecuado en la prevención y el tratamiento de la PPH. De acuerdo con las recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la PPH, para la prevención se administran 10 IU como inyección intramuscular o intravenosa lenta y para el tratamiento se administran entre 10 y 40 IU como infusión intravenosa (IV).

En algunos mercados, el precio del producto de 5 UI/ml puede ser más económico para satisfacer las necesidades locales. Sin embargo, como es probable que la mayoría de los regímenes de dosificación para la PPH requieran más ampollas de 5 IU/ml que de 10 IU/ml, los costos acumulativos pueden ser mucho más altos. Por lo tanto, se recomienda adquirir solo la oxitocina inyectable de 10 IU/ml.

## ALMACENAMIENTO, ESTABILIDAD Y DEGRADACIÓN



La oxitocina se degrada cuando se expone a temperaturas altas de forma prolongada. Por ello, se recomienda que los productos de oxitocina se mantengan refrigerados entre 2 y 8 °C. Los compradores y las instalaciones de salud deben contar con una infraestructura adecuada de cadena de frío para el transporte y el almacenamiento de la oxitocina de calidad.

Vida útil: entre 18 y 60 meses, según el fabricante. Se recomienda revisar la etiqueta del producto antes de usar.

Condiciones de almacenamiento: almacenar en refrigerador (de 2 a 8 °C). No congelar Proteger de la luz

La vida útil y las condiciones de almacenamiento de cada producto precalificado por la OMS y aprobado por la SRA se encuentran en la Tabla O-1 y la Tabla O-2 que aparecen antes.

## ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO



El producto debe cumplir con las especificaciones de la farmacopea, como las de la Farmacopea Internacional (International Pharmacopoeia, IP), la Farmacopea de EE. UU. (US Pharmacopoeia, USP) y la Farmacopea Británica (British Pharmacopoeia, BP), según la política de aseguramiento de la calidad de la agencia de adquisiciones o el equivalente correspondiente. Los parámetros de prueba y los criterios de aceptación de las tres farmacopeas son similares, excepto el pH, las sustancias relacionadas o los límites de endotoxinas bacterianas.

Tabla O-3. Especificaciones de la Farmacopea Internacional para la oxitocina inyectable

Prueba	Criterios de aceptación	Método analítico
Apariencia	Solución clara incolora, libre de material particulado visible	Inspección visual
Identificación a) TLC	El punto principal obtenido con la solución A corresponde en posición, apariencia e intensidad con el obtenido con la solución B.	1.14.1 TLC

Prueba	Criterios de aceptación	Método analítico
b) HPLC	El pico principal en el cromatograma obtenido con la solución de prueba es similar al tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución de referencia.	1.14.4 HPLC
pH	pH del inyectable, entre 3,0 y 5,0	1,13 valor de pH
Ensayo	90,0 %–110,0 %	1.14.4 HPLC
Sustancias relacionadas	En el cromatograma obtenido con la solución (1), el área de no más de un pico, distinto del pico principal, es mayor que el área del pico principal obtenido con la solución (2) (2 %). Ningún pico, excepto el pico principal, es superior a 2,5 veces el área del pico principal obtenido con la solución (2) (5 %).	1.14.4 HPLC
Endotoxinas bacterianas	Menos de 0,5 IU de endotoxina por IU de oxitocina	3.4 Prueba de endotoxinas bacterianas
Esterilidad	Estéril	3.2 Prueba de esterilidad
Volumen extraíble	Cumple	5.6 Volumen extraíble para preparaciones parenterales
Material particulado	Cumple	5.7 Pruebas de contaminación de partículas: partículas subvisibles

Tabla O-4. Especificaciones de la Farmacopea de EE. UU. para la oxitocina inyectable

Prueba	Criterios de aceptación	Método analítico
Apariencia	Solución clara incolora, libre de material particulado visible	Inspección visual
Identificación a) HPLC	El tiempo de retención del pico de oxitocina en el cromatograma de la <i>preparación del ensayo</i> corresponde al del cromatograma de la <i>preparación estándar</i> , según se obtuvo en el ensayo.	USP<621>
Realizar una de las siguientes pruebas		

Prueba	Criterios de aceptación	Método analítico
b) Resonancia magnética nuclear (Nuclear magnetic resonance, NMR)	Los espectros de NMR de la solución estándar y de la solución de prueba son cualitativa y cuantitativamente similares, y todas las resonancias del espectro de la solución estándar están presentes en el espectro de la solución de prueba y tienen los mismos valores de desplazamiento químico ( $\pm 0,1$ ppm).	NMR
c) Contenido de aminoácidos	Ácido aspártico: 0,90–1,10 Ácido glutámico: 0,90–1,10 Prolina: 0,90–1,10 Glicina: 0,90–1,10 Leucina: 0,90–1,10 Isoleucina: 0,90–1,10 Tirosina: 0,7–1,05 Metionina: 1,4–2,1 Solo hay trazas de otros aminoácidos presentes	USP<1052>
pH	3,0–5,0	USP<791>
Ensayo	90,0 %–110,0 %	HPLC, USP<621>
Endotoxinas bacterianas	No más de 35,7 unidades de endotoxinas por unidad de oxitocina USP	USP<85>
Esterilidad	Estéril	USP<71>
Volumen extraíble	Cumple	USP<1>
Material particulado	Cumple con los requisitos de inyecciones de poco volumen	USP<788>

Tabla O-5. Especificaciones de la Farmacopea Británica para la oxitocina inyectable

Prueba	Criterios de aceptación	Método analítico
Apariencia	Solución clara incolora, libre de material particulado visible	Inspección visual
Identificación a) TLC	El punto principal en el cromatograma obtenido con la solución (1) corresponde en posición, tamaño e intensidad con el del cromatograma obtenido con la solución (2).	Según el Apéndice III A

Prueba	Criterios de aceptación	Método analítico
Identificación b) HPLC	El cromatograma obtenido con la solución (1) muestra un pico con el mismo tiempo de retención que el pico principal en el cromatograma obtenido con la solución (2).	Según el Apéndice III D
pH	3,5–4,5	Según el Apéndice V L
Ensayo	90,0 %–110,0 %	HPLC, según el Apéndice III D
Endotoxinas bacterianas	Cumple	Según la Farmacopea Europea 2.6.14
Esterilidad	Estéril	Según la Farmacopea Europea 2.6.1
Volumen extraíble	Cumple	Según la Farmacopea Europea 2.9.17
Material particulado	Cumple	Según la Farmacopea Europea 2.9.19



# PARTE I: DATOS CLÍNICOS

## Indicaciones terapéuticas

### Periparto

- Inducción del parto por razones médicas, por ejemplo, en casos de parto retardado, rotura prematura de las membranas, hipertensión inducida por el embarazo (preeclampsia).
- Estimulación del parto en la inercia uterina hipotónica.
- Etapas iniciales del embarazo como terapia complementaria para el tratamiento de un aborto incompleto, inevitable o ignorado.

### Posparto

- Durante la cesárea, pero después del nacimiento del niño.
- Prevención y tratamiento de la atonía y hemorragia uterina posparto.

## Posología, método y duración de la administración

*Inducción o estimulación del parto:* la infusión intravenosa (método de goteo) es el único método aceptable de administración para la inducción o estimulación del parto.

Es esencial un control preciso de la velocidad del flujo de la infusión. Se necesita una bomba de infusión u otro dispositivo similar y la supervisión frecuente de la fuerza de las contracciones y la frecuencia cardíaca fetal para la administración segura de la oxitocina para la inducción o estimulación del parto. Si las contracciones uterinas son demasiado intensas, la infusión puede detenerse de forma abrupta y la estimulación oxitócica de la musculatura uterina disminuirá pronto.

Se debe iniciar una infusión intravenosa de una solución que no contenga oxitocina. Se deben utilizar soluciones electrolíticas fisiológicas, excepto en circunstancias inusuales.

Para preparar la solución habitual para la infusión intravenosa, se combina asépticamente un ml (10 unidades) de oxitocina con 1000 ml de un diluyente no hidratante.

La solución combinada, bien mezclada en el frasco de infusión para asegurar una mezcla completa, contiene 10 miliunidades (mU) de oxitocina por ml. Añada el recipiente con solución oxitócica diluida al sistema mediante una bomba de infusión constante u otro dispositivo similar para controlar con precisión la velocidad de administración de la infusión.

La dosis inicial no debe ser superior a 1 o 2 mU por minuto. La dosis se puede aumentar de forma gradual en incrementos no superiores a 1 o 2 mU por minuto, hasta que se haya establecido un patrón de contracción similar al trabajo de parto normal.

Se debe controlar la frecuencia cardíaca fetal, el tono uterino en reposo y la frecuencia, duración y fuerza de las contracciones.

La infusión de oxitocina debe suspenderse inmediatamente en caso de hiperactividad uterina o sufrimiento fetal. Se debe administrar oxígeno a la madre. El médico responsable debe evaluar a la madre y al feto.

*Aborto incompleto, inevitable o ignorado:* la infusión intravenosa con 500 ml de solución salina fisiológica o dextrosa al 5 % en solución salina fisiológica a la que se le han agregado 10 unidades de oxitocina, se debe infundir a una velocidad de entre 20 y 40 gotas por minuto.

*Cesárea:* 5 IU por infusión intravenosa después del parto del feto.

*Prevención de la hemorragia uterina posparto:* 10 IU por inyección intramuscular o infusión intravenosa después del parto, después de comprobar que no hay un segundo (o tercer) niño en el útero. En las mujeres a las que se les administra oxitocina para inducir o estimular el parto, la infusión debe continuar a un ritmo mayor durante la tercera etapa del parto y durante las siguientes horas.

*Tratamiento de la hemorragia uterina posparto:* se pueden agregar entre 10 y 40 unidades de oxitocina a 1000 ml de un diluyente no hidratante y administrarse por infusión intravenosa a una velocidad necesaria para controlar la atonía uterina.

## Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes del producto.
- Contracciones uterinas hipertónicas, obstrucción mecánica del parto y sufrimiento fetal.

Cualquier condición en la cual, por razones relacionadas con el feto o la madre, no se recomienda el parto espontáneo o el parto vaginal está contraindicado, como las siguientes:

- desproporción cefalopélvica significativa;
- malformación fetal;
- placenta previa y vasa previa;
- desprendimiento de placenta;
- presentación del cordón umbilical o prolapso;
- sobredistensión o alteración de la resistencia del útero a la rotura como en un embarazo múltiple;
- polihidramnios;

- gran multiparidad;
- en presencia de una cicatriz uterina como resultado de una cirugía mayor, incluida la cesárea clásica.

La oxitocina no debe usarse durante períodos prolongados en pacientes con inercia uterina resistente a la oxitocina, preeclampsia grave o trastornos cardiovasculares graves.

La oxitocina no debe administrarse dentro de las 6 horas posteriores a la administración de las prostaglandinas vaginales (consultar la sección “Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción” a continuación).

## Advertencias y precauciones especiales para el uso

La oxitocina solo debe administrarse como inyección intramuscular o infusión intravenosa y nunca por medio de una inyección de bolo intravenoso, ya que puede causar hipotensión aguda de corta duración acompañada de enrojecimiento y taquicardia refleja.

### Inducción del parto

La inducción del parto por medio de oxitocina debe intentarse solo cuando esté estrictamente indicado por razones médicas. La administración solo debe realizarse en condiciones de hospitalización y bajo supervisión de un médico capacitado.

### Trastornos cardiovasculares

La oxitocina debe usarse con precaución en pacientes que tienen una predisposición a la isquemia miocárdica debido a enfermedades cardiovasculares preexistentes (como la miocardiopatía hipertrófica, la cardiopatía valvular o la cardiopatía isquémica, incluido el vasoespasmos de la arteria coronaria) para evitar cambios significativos en la presión arterial y la frecuencia cardíaca en estos pacientes.

### Síndrome de QT

La oxitocina debe administrarse con precaución a los pacientes que padecen del “síndrome de QT largo” o síntomas relacionados y a los pacientes que toman medicamentos que prolongan el intervalo QT corregido (QTc) (consultar la sección “Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción” a continuación).

Se debe seguir esta guía cuando se administra oxitocina para la inducción y la intensificación del trabajo de parto:

- Sufrimiento y muerte fetal: la administración de oxitocina en dosis excesivas provoca la sobreestimulación uterina, lo que puede causar sufrimiento fetal, asfixia y muerte, o puede ocasionar hipertonicidad, contracciones tetánicas o ruptura del útero. La supervisión detenida de la frecuencia cardíaca fetal y la motilidad uterina (frecuencia, fuerza y duración de las contracciones) es esencial para que la dosis pueda ajustarse a la respuesta individual.
- Desproporción cefalopélvica límite, inercia uterina secundaria, grados leves o moderados de hipertensión inducida por el embarazo o enfermedad cardíaca, y

en pacientes mayores de 35 años o con antecedentes de cesárea del segmento uterino inferior: se requiere precaución especial en estas condiciones.

- **Coagulación intravascular diseminada:** en raras ocasiones, la inducción farmacológica del parto mediante agentes uterotónicos, incluida la oxitocina, aumenta el riesgo de coagulación intravascular diseminada (disseminated intravascular coagulation, DIC) posparto. La inducción en sí misma y no un agente en particular está vinculada a dicho riesgo. Este riesgo aumenta en particular si la mujer tiene factores de riesgo adicionales para la DIC, como tener 35 años o más, complicaciones durante el embarazo y una edad gestacional de más de 40 semanas. En estas mujeres, la oxitocina o cualquier otro medicamento alternativo deben usarse con precaución, y se debe avisar al médico si hay signos de DIC.

### **Muerte intrauterina**

En caso de muerte fetal en el útero o en presencia de líquido amniótico manchado de meconio, se debe evitar el parto tumultuoso, ya que puede causar embolia del líquido amniótico.

### **Intoxicación hídrica**

Debido a que la oxitocina posee una ligera actividad antidiurética, su administración intravenosa prolongada a dosis elevadas junto con grandes volúmenes de líquido, como puede ser el caso en el tratamiento de un aborto inevitable o ignorado o en el tratamiento de la hemorragia posparto, puede causar intoxicación hídrica asociada con la hiponatremia. El efecto antidiurético combinado de la oxitocina y la administración de líquido por vía intravenosa puede causar una sobrecarga de líquido que provoca una forma hemodinámica de edema pulmonar agudo sin hiponatremia. Para evitar esta complicación poco frecuente, se deben tomar las siguientes precauciones siempre que se administren dosis altas de oxitocina durante un período prolongado: se debe utilizar un diluyente que contenga electrolitos (no dextrosa); el volumen de líquido infundido se debe mantener bajo (mediante la infusión de oxitocina a una concentración más alta que la recomendada para la inducción o la intensificación del parto a término); se debe restringir la ingesta de líquido por vía oral; se debe mantener un cuadro de balance de líquidos y se deben medir los electrolitos en suero cuando se sospeche que existe un desequilibrio de electrolitos.

### **Insuficiencia renal**

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, debido a la posible retención de agua y acumulación de oxitocina.

## **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

### **Prostaglandinas y sus análogos**

Las prostaglandinas y sus análogos facilitan la contracción del miometrio; por lo tanto, la oxitocina puede potenciar la acción uterina de las prostaglandinas y sus análogos y viceversa (consultar la sección “Contraindicaciones” más arriba).

### **Medicamentos que prolongan el intervalo QT**

La oxitocina debe considerarse potencialmente arritmogénica, en especial en pacientes con otros factores de riesgo de torsades de pointes, como los medicamentos que prolongan el intervalo QT o en pacientes con antecedentes de síndrome de QT largo (consultar la sección “Advertencias y precauciones especiales para el uso” más arriba).

### **Anestésicos por inhalación**

Los anestésicos por inhalación (por ejemplo, ciclopropano, halotano, sevoflurano o desflurano) tienen un efecto relajante en el útero y producen una notable inhibición del tono uterino, que a su vez puede disminuir el efecto uterotónico de la oxitocina. También se ha reportado que su uso en conjunto con la oxitocina provoca alteraciones del ritmo cardíaco.

### **Vasoconstrictores/simpaticomiméticos**

La oxitocina puede aumentar los efectos vasopresores de los vasoconstrictores y simpaticomiméticos, incluso los de los anestésicos locales.

### **Anestesia caudal**

Cuando se administra durante o después de la anestesia de bloqueo caudal, la oxitocina puede potenciar el efecto de presión de los agentes vasoconstrictores simpaticomiméticos.

## **Embarazo y lactancia**

No se han realizado estudios de reproducción animal con oxitocina. En función de la amplia experiencia con este medicamento y su estructura química y propiedades farmacológicas, no se espera que presente un riesgo de anomalías fetales cuando se utiliza según lo indicado.

La oxitocina se puede encontrar en pequeñas cantidades en la leche materna. Sin embargo, no se espera que la oxitocina tenga efectos nocivos en el recién nacido, ya que pasa al tracto alimentario, donde se somete a una inactivación rápida.

## **Efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas**

La oxitocina puede inducir el parto; por lo tanto, se debe tener cuidado al conducir u operar máquinas. Las mujeres con contracciones uterinas no deben conducir ni usar máquinas.

## **Efectos no deseados**

Debido a que existe una amplia variación en la sensibilidad uterina, en algunos casos se puede producir un espasmo uterino provocado por lo que normalmente se considera una dosis baja. Cuando la oxitocina se utiliza por infusión intravenosa para la inducción o la intensificación del parto, la administración de una dosis demasiado alta puede causar una sobreestimulación uterina, lo que puede causar sufrimiento fetal, asfixia y muerte, o puede ocasionar hipertonicidad, contracciones tetánicas, daño del tejido blando o ruptura del útero.

La inyección rápida por bolo intravenoso de oxitocina en dosis que ascienden a varias IU puede provocar hipotensión aguda de corta duración acompañada de enrojecimiento y

taquicardia refleja (consultar la sección “Advertencias y precauciones especiales para el uso” más arriba). Estos cambios hemodinámicos rápidos pueden ocasionar isquemia miocárdica, en especial en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente. La inyección rápida por bolo intravenoso de oxitocina en dosis que ascienden a varias IU también puede prolongar el QTc.

En raras ocasiones, la inducción farmacológica del parto mediante agentes uterotónicos, incluida la oxitocina, aumenta el riesgo de coagulación intravascular diseminada posparto (consultar la sección “Advertencias y precauciones especiales para el uso” más arriba).

### **Intoxicación hídrica**

Se han reportado casos de intoxicación hídrica asociada con la hiponatremia materna y neonatal en casos en los que se administraron altas dosis de oxitocina junto con grandes cantidades de líquido libre de electrolitos durante un período prolongado (consultar la sección “Advertencias y precauciones especiales para el uso” más arriba). El efecto anti diurético combinado de la oxitocina y la administración de líquido por vía intravenosa puede causar una sobrecarga de líquido que provoca una forma hemodinámica de edema pulmonar agudo sin hiponatremia (consultar la sección “Advertencias y precauciones especiales para el uso” más arriba).

Los síntomas de la intoxicación hídrica incluyen los siguientes:

- Dolor de cabeza, anorexia (pérdida de apetito), náuseas, vómitos y dolor abdominal
- Letargo, somnolencia, inconsciencia y convulsiones de tipo gran mal
- Baja concentración de electrolitos en la sangre

Los efectos no deseados de los cuadros que figuran a continuación se clasifican en función de la frecuencia (la más frecuente en primer lugar), mediante la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muy raro ( $< 1/10\ 000$ ), incluidos los informes aislados; frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas a medicamentos (adverse drug reaction, ADR) que se incluyen a continuación se obtienen a partir de los resultados de ensayos clínicos y de los informes posteriores a la comercialización.

Las ADR relacionadas con la experiencia posterior a la comercialización de la oxitocina provienen de informes de casos espontáneos y de casos documentados. Debido a que estas reacciones son reportadas de forma voluntaria por una población de tamaño indefinido, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia, la cual, por lo tanto, se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas a medicamentos se enumeran según la clase de órganos y sistemas en el Diccionario Médico para Actividades Reguladoras (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). Dentro de cada clase de órgano del sistema, las ADR se presentan en orden de gravedad descendente.

Reacciones adversas a medicamentos en la madre

CLASE DE ÓRGANOS Y SISTEMAS	REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS
Trastornos del sistema inmunológico	Raro: reacción anafiláctica/anafilactoide asociada con la disnea, la hipotensión o el choque anafiláctico/anafilactoide
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente: dolor de cabeza
Trastornos cardíacos	Frecuente: taquicardia, bradicardia Poco frecuente: arritmia Frecuencia desconocida: isquemia miocárdica, prolongación del QTc del electrocardiograma
Trastornos vasculares	Frecuencia desconocida: hipotensión, hemorragia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente: náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raro: erupción
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	Frecuencia desconocida: hipertoniá uterina, contracciones tetánicas del útero, ruptura del útero
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuencia desconocida: intoxicación hídrica, hiponatremia materna
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia desconocida: edema pulmonar agudo
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Frecuencia desconocida: enrojecimiento
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Frecuencia desconocida: coagulación intravascular diseminada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia desconocida: angiodema

#### Reacciones adversas a medicamentos en el feto/neonato

CLASE DE ÓRGANOS Y SISTEMAS	REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	Frecuencia desconocida: síndrome de sufrimiento fetal, asfixia, muerte
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuencia desconocida: hiponatremia neonatal

## Sobredosis

No se ha establecido la dosis mortal de oxitocina. La oxitocina está sujeta a la inactivación por enzimas proteolíticas del tracto alimentario. Por lo tanto, no se absorbe del intestino y no es probable que tenga efectos tóxicos cuando se ingiere.

Los síntomas y las consecuencias de una sobredosis son los que se mencionan en las secciones “Advertencias y precauciones especiales para el uso” y “Efectos no deseados”

anteriores. Además, como resultado de la sobreestimulación uterina, se han reportado casos de desprendimiento de placenta o embolia amniótica.

*Tratamiento:* cuando se presentan signos o síntomas de sobredosis durante la administración intravenosa continua de oxitocina, la infusión debe suspenderse de inmediato y debe administrarse oxígeno a la madre. En casos de intoxicación hídrica, es esencial restringir la ingesta de líquidos, promover la diuresis, corregir el desequilibrio electrolítico y controlar las convulsiones que puedan llegar a ocurrir. En caso de coma, se debe mantener una vía aérea libre con las medidas de rutina que normalmente se emplean en enfermería para el paciente inconsciente.

## PARTE 2: CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL CONTROL DE CALIDAD

La información presente en este anexo tiene el fin de ayudar a las agencias de adquisición que planean realizar una precalificación completa de los productos de oxitocina inyectable. Al evaluar toda la documentación de calidad/química, fabricación y control (chemical, manufacturing and control, CMC), los asesores deben considerar la siguiente información particular sobre la oxitocina inyectable.

### API

Hasta febrero de 2018, no hay un API de la oxitocina precalificado por el PQP de la OMS.

Existen cinco fabricantes del API de la oxitocina que han obtenido el certificado de aptitud para las monografías de la Farmacopea Europea (Certificado de Conformidad con la Farmacopea Europea [Certificate of European Pharmacopoeia, CEP]), en el que se confirma la calidad adecuada para el uso en productos medicinales.

Fabricantes del API de la oxitocina con CEP

Sustancia	Titular del certificado	Número de certificado	Fecha de emisión	Tipo
Oxitocina (monografía número 780)	Aspen Oss B.V. NL 5349 AB Oss, Holanda	RI-CEP 2000-150-Rev. 03	07/04/2016	Química
Oxitocina (monografía número 780)	Hemmo Pharmaceuticals Pvt. Ltd. In 400 613 Bombay, India	RI-CEP 2008-029-Rev. 00	16/10/2015	Química
Oxitocina (monografía número 780)	Shanghai Soho-Yiming Pharmaceuticals Co., Ltd. CN 201 707 Chonggu Town, China	RI-CEP 2011-003-Rev. 00	25/8/2017	Química
Oxitocina (monografía número 780)	Joint Stock Company "Grindeks" LV 1057 Riga, Letonia	RI-CEP 2002-200-Rev. 01	10/1/2014	Química
Oxitocina (monografía número 780)	Shenzhen Jymed Technology Co., Ltd. Cn 518 057 Shenzhen, China	R0-CEP 2015-376-Rev. 00	27/11/2017	Química

Otros fabricantes del API de la oxitocina deben presentar evidencia de cumplimiento con las GMP y la documentación de calidad del API en consonancia con las pautas de la OMS<sup>1</sup>.

Las especificaciones del API de la oxitocina deben estar en consonancia con la monografía de una farmacopea (Farmacopea Internacional, Europea, Británica o de Estados Unidos) con pruebas o límites adicionales para solventes residuales y endotoxinas bacterianas. Si está destinado al uso en la fabricación aséptica de oxitocina inyectable sin otro procedimiento de esterilización adecuado, debe cumplir la prueba de esterilidad.

La oxitocina es higroscópica. Debe conservarse en un recipiente hermético, protegida de la luz, a una temperatura de entre 2 y 8 °C o, si es estéril, en un recipiente estéril, hermético y a prueba de manipulaciones.

## Excipientes

Los excipientes de la oxitocina inyectable son los siguientes<sup>2</sup>. No hay problemas especiales con los excipientes.

Excipientes de la oxitocina inyectable

Ingrediente	Función
Ácido acético	Ajuste del Ph
Clorobutanol	Conservante
Etanol	Cosolvente
Trihidrato de acetato de sodio	Agente amortiguador
Agua para inyecciones	Medio

Se usa principalmente ácido acético para ajustar el pH. Algunas fórmulas también pueden incluir hidróxido de sodio con la misma finalidad. El ajuste del pH es fundamental para la estabilidad de la oxitocina porque se demostró mediante Nachtmann et al.<sup>3</sup> que la oxitocina es más estable con un pH entre 3 y 5. En Hawe et al.<sup>4</sup>, también se informó que la degradación de la oxitocina dependía del pH y la temperatura, y seguía la cinética de (pseudo) primer orden. La degradación fue más rápida con un pH de 9,0; seguido de un pH

<sup>1</sup> OMS. 2012. "Guidelines on Submission of Documentation for a Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Product for WHO Prequalification: Quality Part". Anexo 4 de: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Informe 46. Serie de informes técnicos, n.º 970. Ginebra: OMS.

<sup>2</sup> Basada en la fórmula de un producto innovador, Syntocinon®.

<sup>3</sup> Nachtmann, F., K. Krummen, F. Maxl y E. Reimer. 1981. "Oxytocin. Analytical profiles of drug substances". *Analytical Profiles of Drug Substances* 10: 563–600.

<sup>4</sup> Hawe, A., R. Poole, S. Romeijn Piotr Kasper, R. van der Heijden y W. Jiskoo. 2009. "Towards Heat-stable Oxytocin Formulations: Analysis of Degradation Kinetics and Identification of Degradation Products". *Pharm Res* 26(7): 1679–88.

de 7,0; 2,0 y 4,5. La degradación de la oxitocina en fórmulas con un pH entre 2,0 y 9,0 sigue la cinética de Arrhenius y la fórmula de un pH de 4,5 es la más estable. Esta información es importante para el desarrollo de la fórmula de la oxitocina inyectable.

Es posible que el clorobutanol no esté presente en algunas fórmulas debido a que la oxitocina inyectable de 10 IU en 1 ml está destinada a un uso de dosis única, que generalmente no requiere un conservante antimicrobiano. Sin embargo, algunos fabricantes pueden añadir un conservante como complemento en el procesamiento aséptico del producto, donde puede haber exposición del producto durante las operaciones de transferencia, llenado y empaque. Por lo tanto, si durante el proceso de fabricación se produce contaminación por trazas, el conservante añadido puede hacer que el producto sea estéril.

Cuando se incluya clorobutanol en la fórmula como conservante antimicrobiano, el ensayo de clorobutanol (contenido conservante) debe incluirse en las especificaciones del FPP. Si el límite inferior del criterio de aceptación propuesto para el ensayo de clorobutanol es inferior al 90,0 %, se debe establecer su efectividad mediante estudios adecuados (por ejemplo, los capítulos generales sobre conservantes antimicrobianos de la Farmacopea de Estados Unidos o Europea) con un lote del FPP que contenga una concentración de clorobutanol que corresponda con los criterios de aceptación propuestos más bajos.

Debe comprobarse la eficacia del conservante antimicrobiano (además de su contenido conservante) en un único lote de estabilidad primaria del FPP durante la vida útil propuesta a efectos de verificación, independientemente de que haya una diferencia entre los criterios de liberación y de aceptación de la vida útil para el contenido conservante.

## Proceso de fabricación

La oxitocina inyectable es un medicamento de fabricación simple, pero el principal problema de calidad es el proceso de esterilización y la esterilidad de la instalación donde se fabrica.

El proceso de fabricación de la oxitocina inyectable es un proceso estándar, realizado en las condiciones asépticas adecuadas, incluidos los pasos de preparación de la solución con el ajuste del pH, la filtración estéril previa, el llenado y el sellado de las ampollas o los viales. Se deben definir parámetros de operación satisfactorios y controles durante el proceso en cada etapa de la fabricación.

Dado que la oxitocina es susceptible a la degradación por el calor, no se puede utilizar la esterilización terminal con vapor. La oxitocina inyectable debe fabricarse mediante una técnica aséptica para todo el proceso o por filtración estéril de la solución a granel seguida de llenado aséptico.

Cuando se utiliza el procesamiento aséptico, todos los ingredientes deben estar en grado estéril y cumplir con la prueba de esterilidad antes de su uso.

Los filtros utilizados en la filtración estéril se deben validar con respecto al tamaño de los poros, la compatibilidad con el producto, la ausencia de extraíbles y la falta de absorción del API o alguno de los componentes.

La oxitocina inyectable se prepara disolviendo el API de la oxitocina en el diluyente (solución de excipientes). Dado que el API de la oxitocina es higroscópico (es decir, tiende a absorber la humedad del aire), debe controlarse la humedad relativa antes de introducirlo en el diluyente para evitar su degradación. Mantenga la temperatura de la oxitocina dispensada entre 2 °C y 8 °C con la ayuda de compresas de gel congelado y un termómetro en un refrigerador térmico. El API, una vez dispensado, debe utilizarse lo antes posible para evitar la exposición a la luz y al oxígeno.

La selección de las condiciones de temperatura ambiental puede depender de la duración de cada una de las etapas de producción, el tiempo entre las etapas, y cómo se empaqueta y se almacena la solución a granel. Las condiciones sugeridas para la producción consisten en mantener una temperatura de no más de 25 °C.

La purga de nitrógeno debe llevarse a cabo durante todo el proceso de fabricación y llenado para minimizar el contacto con el oxígeno atmosférico y disuelto. Si se requiere el almacenamiento de la solución a granel, almacene la solución bajo una manta de nitrógeno. La tapa del tanque de fabricación debe abrirse y cerrarse inmediatamente después de cada adición. La temperatura de la solución a granel debe mantenerse por debajo de los 10 °C ± 5 °C hasta la filtración.

Para la validación del procesamiento aséptico, deben realizarse pruebas que simulen el proceso. Esto implica llenar los recipientes con medios de cultivo en condiciones normales, seguido de la incubación. Para obtener más detalles, consulte las pautas de la OMS sobre las GMP.

Se debe presentar un protocolo de validación del proceso de fabricación de los tres primeros lotes a escala de producción. Además, se deben presentar informes de validación del proceso realizados para los procesos estériles de tres ciclos/tiradas. En caso de que el fabricante ya fabrique lotes a escala de producción, se debe enviar toda la información de validación de al menos tres (3) lotes a escala de producción consecutivos.

## Empaque

Se debe usar una ampolla o un vial de vidrio neutro tipo I.

Se debe demostrar la aptitud del contenedor, incluidas las siguientes propiedades.

### Seguridad

- El vial o la ampolla de vidrio deben cumplir con los requisitos de un compendio, como USP<660> y USP<1660>.
- Los tapones de goma (de los viales) deben cumplir con los requisitos de un compendio, como USP<381> y USP<87>/<88>. Se debe proporcionar la composición del tapón de goma junto con una declaración del proveedor de que el material no contiene 2-mercaptobenzotiazol (2-MCBT) y nitrosaminas.
- El lavado y la esterilización/despirogenización deben estar respaldados por los datos de validación del proceso, si corresponde.

## Protección

Se debe demostrar la integridad del contenedor con respecto a la contaminación microbiana mediante la prueba de penetración microbiana o penetración de tinte, u otros métodos como los siguientes:

- prueba única informada como parte del desarrollo del producto;
- pruebas de pérdida de rutina realizadas como parte de la fabricación del producto.

## Compatibilidad

- Se deben proporcionar datos de los extraíbles/lixiviables de los tapones de goma.
- Se deben presentar datos acelerados y de estabilidad a largo plazo de los viales almacenados en la orientación opuesta para respaldar mejor la ausencia de lixiviables, así como la sorción.
- Si corresponde, es posible que también se deba demostrar la compatibilidad del FPP con los diluyentes (como la dextrosa inyectable 5 % o el cloruro de sodio 0,9 %, según las instrucciones de la etiqueta) con respecto al rango de dilución propuesto (etiqueta) en los contenedores especificados, como los de PVC.

## Requisitos de bioequivalencia

Se puede solicitar una bioexención en conformidad con la Serie de informes técnicos de la OMS, n.º 992., en donde se indica que no se requiere un estudio de bioequivalencia cuando el producto se administrará de forma parenteral (por ej., por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular) como una solución acuosa que contiene el mismo API, en la misma concentración molar que el producto comparador, y los mismos excipientes, o similares, en concentraciones comparables con las del producto comparador.

Los productos comparadores apropiados son Syntocinon® (oxitocina inyectable de 10 IU/ml, Novartis), Pitocin® (oxitocina inyectable de 10 IU/ml, PAR Sterile Products LLC, EE. UU.) y oxitocina inyectable de 10 IU/ml (Eurohealth International SARL o Fresenius Kabi LLC, EE. UU.). La composición del producto propuesto debe ser la misma que la del producto comparador.



# MISOPROSTOL

## COMPRIMIDOS DE 200 MICROGRAMOS

### INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1 natural. Se aprobó ampliamente para el tratamiento y la prevención de la enfermedad por úlceras pépticas durante más de una década antes de que se investigara como agente uterotónico y oxitócico. Como resultado, el misoprostol se utiliza en la actualidad con dos fines distintos:

- para la protección gástrica y la cura de úlceras pépticas y duodenales;
- para una variedad de indicaciones obstétricas y ginecológicas, incluido el aborto médico, el tratamiento médico de un aborto espontáneo, la inducción del parto, la maduración cervical antes de procedimientos quirúrgicos, y la prevención y el tratamiento de la PPH.

La Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Básicos para la Supervivencia de Mujeres y Niños considera que el misoprostol es un medicamento esencial para su indicación para tratar la PPH, ya que esta es la principal causa de muerte materna. Por lo tanto, este documento se centra específicamente en el uso del misoprostol para tratar la PPH.

La Lista de Medicamentos Esenciales (EML) de la OMS recomienda el uso del misoprostol para prevenir y tratar la PPH cuando la oxitocina no está disponible o no puede administrarse de manera segura. Si bien la oxitocina inyectable es el medicamento de primera línea preferido para la prevención y el tratamiento de la PPH, las principales limitaciones de la oxitocina son que requiere una cadena de frío y una administración especializada para obtener resultados efectivos. Estas dos condiciones no siempre pueden cumplirse en entornos de bajos recursos. El misoprostol no necesita almacenarse en cadena de frío y su forma sencilla en comprimidos facilita el uso por parte de los trabajadores sanitarios de la comunidad y los parteros tradicionales. La facilidad de uso y la estabilidad del medicamento a temperatura ambiente lo hacen adecuado para su administración en entornos de bajos recursos. Por lo tanto, se recomienda como una alternativa a la oxitocina en la prevención y el tratamiento de la PPH cuando el uso de la oxitocina no es posible o seguro.

## **CONSIDERACIONES CLAVE EN LA ADQUISICIÓN**

- 1.** La adquisición debe llevarse a cabo a través de fuentes confiables. Esto incluye fabricantes precalificados por la OMS, aprobados por una SRA o recomendados por el ERP, y con un registro comprobable de productos de calidad.
- 2.** El comprador debe obtener pruebas de la calidad y, en particular, de la estabilidad del producto por parte del fabricante antes de realizar el pedido, ya que el uso de excipientes inapropiados o de condiciones ambientales insuficientemente controladas también puede aumentar la exposición a la humedad y provocar la degradación del producto. Las pruebas previas al envío no tienen sentido si los productos se fabrican y empaquetan de forma inapropiada: el producto puede cumplir con las especificaciones poco después de su fabricación, pero es posible que solo tenga el 50 por ciento del contenido etiquetado en un plazo de seis meses.

## **CONSIDERACIONES CLAVE SOBRE LA CALIDAD**

### **Especificaciones del producto**

El producto terminado de misoprostol debe cumplir con las especificaciones de calidad detalladas en la sección “Especificaciones del producto” a continuación.

### **Empaque y etiquetado**

El requisito de empaque del misoprostol es los blíster de doble aluminio. El empaque es importante para la estabilidad del misoprostol; los empaques de blíster de doble aluminio protegen eficazmente los productos de la humedad y previenen la degradación.

Nunca deben comprarse productos presentados en blísteres de PVC o PVDC/aluminio, debido a que no proporcionan una protección adecuada contra la penetración de la humedad.

Cuando se adquieren productos aprobados por la SRA, se debe volver a evaluar la aptitud de los empaques para los mercados previstos. Por ejemplo, algunos productos de misoprostol aprobados en los mercados de la SRA (zona climática II) se empaquetan en botellas de plástico, lo que no es adecuado para su uso en los países

de las zonas climáticas III y IV con humedad y temperaturas altas.

Los compradores deben asegurarse de que los prospectos de los productos que cumplen los requisitos para adquirirse incluyan información sobre las indicaciones para la PPH y las dosis. El misoprostol tiene una variedad de indicaciones obstétricas y ginecológicas, incluida la PPH. Sin embargo, solo unos pocos productos están registrados para estas indicaciones. Muchos productos de misoprostol están registrados para tratar úlceras gástricas y los prospectos de los fabricantes no proporcionan información específica para el tratamiento de la PPH.

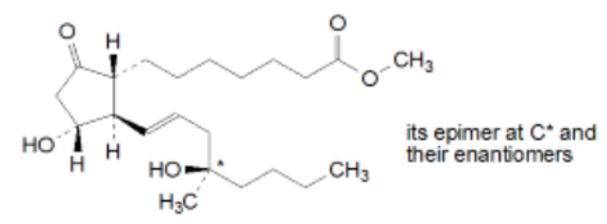
Se puede encontrar información adicional sobre el empaque y el etiquetado en el anexo.

### **Almacenamiento, transporte y distribución**

Los comprimidos de misoprostol son estables a temperatura ambiente y no requieren cadena de frío. Sin embargo, se ha demostrado que la exposición al agua es el principal conductor de la degradación del misoprostol en comprimidos.

Se puede encontrar información adicional sobre los requisitos de almacenamiento del producto finalizado de misoprostol en la sección “Almacenamiento, estabilidad y degradación” a continuación.

## Misoprostol

<b>Nombre del producto medicinal</b>	Misoprostol
<b>Nombre químico</b>	(±) metilo 11α, 16-dihidroxi-16-metil-9-oxaprost-13E-en-1-oate
<b>Estructura química</b>	<p>C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub></p>  <p>The image shows the chemical structure of Misoprostol, a prostaglandin G/HP synthase inhibitor. It features a cyclopentane ring with a ketone group at C9, a hydroxyl group at C11, and a hydroxyl group at C16. A methyl group is attached to C16, and a propyl chain is attached to C15. A methyl ester group is attached to C13. The structure is labeled with its molecular formula C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub> and includes the note 'its epimer at C* and their enantiomers'.</p>
<b>Forma farmacéutica</b>	Para su uso en la prevención y el tratamiento de la PPH, el misoprostol está disponible en forma de comprimidos que se pueden administrar de forma oral o sublingual.
<b>Composición cualitativa y cuantitativa</b>	<p>Cada comprimido contiene 200 microgramos (mcg) de misoprostol.</p> <p>Lista de excipientes<sup>1</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Celulosa microcristalina</li><li>– Aceite de ricino hidrogenado</li><li>– Almidón glicolato sódico</li><li>– Hipromelosa</li></ul>
<b>Empaque y presentación</b>	Por lo general, se utiliza un blíster de doble aluminio con sellado en frío para el empaque primario. El empaque secundario, en la mayoría de los casos, es cartón apto para que no se dañe.

<sup>1</sup> Basada en la fórmula de un producto innovador, Cytotec®.

## SUMINISTRO



En general, los productos precalificados por el PQP de la OMS, aprobados por una SRA o recomendados por el ERP se consideran de calidad asegurada y su adquisición es altamente recomendada. A falta de productos precalificados por la OMS, aprobados por la SRA o recomendados por el ERP, se puede considerar la adquisición de otros medicamentos de fuentes confiables, como fabricantes aprobados por los organismos de la ONU. De otro modo, la agencia de adquisiciones puede realizar su propio control de calidad, como se describe en el Módulo II.

### Productos precalificados por la OMS

Hasta febrero de 2018, hay tres comprimidos de misoprostol 200 mcg precalificados por el PQP de la OMS, como se muestra en la siguiente tabla. Se recomienda verificar la información actualizada al momento de la adquisición, la cual se encuentra en: <https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists/medicines>.

Tabla M-1. Comprimidos de misoprostol 200 mcg precalificados por la OMS

NÚMERO DE REF. DE LA OMS	TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	SITIO DE FABRICACIÓN	FORMA DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIÓN	EMPAQUE Y PRESENTACIÓN	FECHA DE PRECALIFICACIÓN	VIDA ÚTIL	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
RH039	Cipla Ltd, Cipla House, Peninsula Business Park, Ganpatrao Kadam Marg, Lower Parel, Bombay, Maharashtra, 400 013, India	Sitio de fabricación del FPP: Cipla Ltd, Unidad 8, Gráfico N.º L-139 a L-147-I, S-103 a S-105, S-107 a S-112 y M-61 a M-63, Verna Industrial Estate, Salcette, Goa, 403 722, India  Sitio de fabricación de API: (dispersión del misoprostol [1:100 en HPMC]) Piramal Healthcare UK Ltd, Whalton Road, Morpeth, Northumberland, NE61 3YA, Reino Unido	Comprimido de misoprostol 200 mcg	Blistér Alu/Alu: 4x1, 4x7, 4x15	08/04/2014	2 años	No almacenar a más de 30°C
RH048*	China Resources Zizhu Pharmaceutical Co Ltd, No. 27 Chaoyang North Road, Chaoyang District, Beijing, 100024, China	Sitio de fabricación del FPP: China Resources Zizhu Pharmaceutical Co Ltd, No. 27 Chaoyang North Road, Chaoyang District, Beijing, 100024, China  Sitio de fabricación de API: (dispersión del misoprostol [1:100 en HPMC]) Piramal Healthcare UK Ltd, Whalton Road, Morpeth, Northumberland, NE61 3YA, Reino Unido	Comprimido de misoprostol 200 mcg	Blistér Alu/Alu: 3x1, 4x1	22/11/2016	2 años	No almacenar a más de 30°C
RH056*	Acme Formulation Pvt. Limited, Hormone Block, Ropar Road, Nalagarh, Distt. Solan, Himachal Pradesh, 174101, India	Sitio de fabricación del FPP: Acme Formulation Pvt. Ltd, Hormone Block, Ropar Road, Nalagarh, Distt. Solan, Himachal Pradesh, 174101, India  Sitio de fabricación de API: (dispersión del misoprostol [1:100 en HPMC]) Piramal Healthcare UK Ltd, Whalton Road, Morpeth, Northumberland, NE61 3YA, Reino Unido	Comprimido de misoprostol 200 mcg	Blistér Alu/Alu: 10x10	27/04/2016	2 años	No almacenar a más de 30°C; proteger de la luz

\* Incluyen la indicación para la PPH

Tabla M-2. Ejemplos de comprimidos de misoprostol 200 mcg aprobados por una SRA

NOMBRE DEL PRODUCTO	SRA	TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	NÚMERO DE REGISTRO	EMPAQUE Y PRESENTACIÓN	VIDA ÚTIL	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
Comprimidos de Cytotec 200 mcg*	MHRA del Reino Unido	Pfizer Limited	PL 00057/0956	Comprimido oral; blíster de aluminio con sellado en frío	3 años	No almacenar a más de 30°C. Almacenar en el empaque original para proteger de la humedad
Cytotec*	FDA de EE. UU.	GD Searle LLC, división of Pfizer Inc	NDA n.º 019268	Comprimido oral; botella	Sin especificar	Almacenar en un lugar seco a 25°C o menos
Misoprostol*	FDA de EE. UU.	Ivax Sub Teva Pharms	ANDA n.º 076095	Comprimido oral; botella	Sin especificar	Almacenar en un lugar seco a 20-25°C [Ver la USP, Temperatura ambiente controlada]
Misoprostol*	FDA de EE. UU.	Novel Lab Inc.	ANDA n.º 091667	Comprimido oral; botella	Sin especificar	Almacenar en un lugar seco a 20-25°C [Ver la USP, Temperatura ambiente controlada]

\* Registro para indicaciones gastrointestinales.

\*\* Registro para las indicaciones de interrupción médica del embarazo intrauterino, en combinación con mifepristona; y preparación de la cervix antes de la interrupción quirúrgica del embarazo durante el primer trimestre.

\*\*\* Registro para la indicación del aborto médico de un embarazo intrauterino en desarrollo, en combinación secuencial con mifepristona.

NOMBRE DEL PRODUCTO	SRA	TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	NÚMERO DE REGISTRO	EMPAQUE Y PRESENTACIÓN	VIDA ÚTIL	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
Cytotec 200 mcg, comprimé sécable*	ANSM, Francia	Pfizer Holding France	34009 328 785 8 1, 34009 328 786 4 2	Comprimido oral; botella (vidrio ámbar), blíster (PE/PVC/PVDC/Alu)	3 años	Sin especificar
GyMiso 200 mcg, comprimé**	ANSM, Francia	Linepharma, Francia	34009 362 499 4 3	Comprimido oral; blíster (papel/PE/aluminio)	2 años	Almacenar a una temperatura de no más de 25°C
Comprimidos de Cytotec (misoprostol 200 mcg)*	Swissmedic	Pfizer PFE Switzerland, GmbH	46945	Comprimidos orales; sin especificar	Sin especificar	Almacenar a temperatura ambiente (15-25°C)
Blíster de comprimidos de Cytotec misoprostol 200 mcg*	TGA Australia	Pfizer Australia Pty Ltd	AUST R 63983	Comprimido oral; Blíster de Alu/Alu con sellado en frío Comprimido oral;	3 años Sin especificar	Almacenar a menos de 25°C; proteger de la humedad
Botella de comprimidos de Cytotec misoprostol 200 mcg; EX (exportación)	TGA Australia	Proqualix Pty Ltd (en administración)	AUST R 46849	botella	Sin especificar	Sin especificar
Blíster de comprimidos orales de GyMiso misoprostol 200 mcg***	TGA Australia	MS Health Pty Ltd	AUST R 188015	Blíster de Alu/Alu	2 años	Almacenar a menos de 25°C en el empaque original

\* Registro para indicaciones g astrointestinales.

\*\* Registro para las indicaciones de interrupción médica del embarazo intrauterino, en combinación con mifepristona; y preparación de la cervix antes de la interrupción quirúrgica del embarazo durante el primer trimestre.

\*\*\* Registro para la indicación del aborto médico de un embarazo intrauterino en desarrollo, en combinación secuencial con mifepristona.

Se debe tener en cuenta que la lista de productos aprobados por la SRA proporcionada anteriormente no es exhaustiva. La lista puede cambiar con el tiempo. Cuando un fabricante declara que su producto está aprobado por una SRA, debe proporcionar la siguiente información o los siguientes documentos para demostrar la aprobación de la SRA:

- Una copia de la autorización de comercialización emitida por la SRA de referencia.
- La información del producto aprobado (por ejemplo, el resumen de las características del producto, el folleto informativo para el paciente y las etiquetas de la SRA de referencia).
- Una declaración que confirme que el FPP (incluidos, entre otros, la composición/fórmula, la concentración, la fabricación, las especificaciones, el empaque, la información del producto) será, en todos los aspectos, igual al producto aprobado por la SRA de referencia.
- Una muestra del producto.

El comprador puede cotejar la información presentada con los sitios web correspondientes de la NMRA:

- FDA de EE. UU.: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Autoridades reguladoras de la UE: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en)
- Swissmedic: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/services/authorized-medicines/human-and-veterinary-medicines.html>
- Health Canada: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>
- TGA, Australia: <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

## Productos relacionados

Otras fórmulas de misoprostol que existen en el mercado incluyen los siguientes productos.

<b>Comprimido vaginal 25 mcg</b>	Incluido en la EML de la OMS, solo para uso en la inducción del parto en casos en los que las instalaciones adecuadas estén disponibles
<b>Comprimido oral de misoprostol 100 mcg</b>	Indicado para reducir el riesgo de úlceras gástricas inducidas por AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluida la aspirina) en pacientes con alto riesgo de complicaciones de úlcera gástrica; por ejemplo, ancianos y pacientes con enfermedades debilitantes concomitantes, así como pacientes con alto riesgo de desarrollar úlceras gástricas, como pacientes con antecedentes de úlceras
<b>Comprimido oral de misoprostol 400 mcg (por ej., Topogyne®, Misoone®)</b>	*** Registro para la indicación del aborto médico de un embarazo intrauterino en desarrollo, en combinación secuencial con mifepristona.

<b>Misoprostol vaginal 200 mcg, sistema de parto vaginal (por ej., Mysodelle®, Misodel®)</b>	<p>Fórmula de liberación controlada que libera misoprostol a un índice de aproximadamente 7 microgramos por hora en un periodo de 24 horas</p> <p>Indicado para la inducción del parto en mujeres con cérvix desfavorable, desde las 36 semanas de gestación, en quienes la inducción se indica clínicamente</p>
<b>Envase combinado de mifepristona y misoprostol (por ej., Medabon®)</b>	<p>Incluido en la EML de la OMS, solo para uso en el aborto médico permitido por la ley nacional y aceptado a nivel cultural</p> <p>Consiste en 1 comprimido de mifepristona 200 mg y 4 comprimidos de misoprostol 200 mcg</p>

Es importante tener en cuenta que en el caso de la indicación para PPH, la EML de la OMS recomienda el uso de comprimidos de misoprostol 200 mcg de acuerdo con los regímenes de dosificación. La OMS recomienda 600 mcg de administración oral para la prevención de la PPH, y misoprostol sublingual de 800 mcg para controlar la PPH cuando la oxitocina no está disponible.

## ALMACENAMIENTO, ESTABILIDAD Y DEGRADACIÓN



Los comprimidos de misoprostol son estables a temperatura ambiente y no requieren cadena de frío. Sin embargo, se ha demostrado que la exposición al agua es el principal conductor de la degradación del misoprostol en comprimidos.

El misoprostol se convierte en tres productos de degradación inactivos principales: tipo A, tipo B y misoprostol 8-epimer. El misoprostol inactivo tipo A se produce por deshidratación, lo cual produce agua. El misoprostol 8-epi se obtiene por isomerización. Estos procesos de degradación se catalizan debido a la presencia del agua. El misoprostol tipo B es el resultado de la isomerización del inactivo tipo A. El índice de degradación aumenta a medida que aumenta el contenido de agua.

Por lo tanto, es importante excluir el agua (la humedad) en todas las etapas del proceso de fabricación y durante el almacenamiento del producto para asegurar que se mantendrá estable durante su vida útil. Los factores críticos relacionados con la exclusión de la humedad incluyen los siguientes:

- Selección de API
- Selección de excipientes
- Entorno de producción (temperatura y humedad relativa)
- Empaque

El empaque es muy importante para la estabilidad del misoprostol. Un estudio de la calidad del misoprostol muestreado en el campo<sup>2</sup> ha demostrado que es posible que los comprimidos de misoprostol empacados en blíster de PVC-aluminio se degraden más rápidamente que los empacados en blíster de aluminio-aluminio, especialmente en condiciones de alta temperatura y humedad.

Los comprimidos de misoprostol tienden a estar sujetos a condiciones de alta humedad y temperatura en ciertos países de ingresos bajos y medianos. Por lo tanto, los comprimidos de misoprostol deben empacarse en blíster de aluminio-aluminio para reducir el riesgo de exposición a la humedad en ambientes húmedos.

Vida útil: de 2 a 3 años, según el fabricante. Se recomienda revisar la etiqueta del producto antes de usar.

Condiciones de almacenamiento: no almacenar a más de 30 °C.

La vida útil y las condiciones de almacenamiento de cada producto precalificado por la OMS y aprobado por la SRA se encuentran en la tabla en las Secciones 2.1 y 2.2 de este módulo, respectivamente.

## ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO



El producto debe cumplir con las especificaciones de la Farmacopea Internacional<sup>3</sup> o el equivalente que corresponda.

### Farmacopea Internacional

Tabla M-3. Especificaciones de la Farmacopea Internacional para el misoprostol

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Identificación* a) HPLC	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido de la solución (1) corresponde al tiempo de retención del pico debido al misoprostol en el cromatograma obtenido de la solución (2).	I.14.4 Cromatografía líquida de alto rendimiento
Identificación* b) TLC	El punto principal obtenido con la solución (1) corresponde en posición, apariencia e intensidad con el obtenido con la solución (2).	I.14.1 Cromatografía en capa fina

<sup>2</sup> Organización Mundial de la Salud. 2016. "Quality of Misoprostol Products". En: *WHO Drug Information*. Vol. 30, N.º 1. Ginebra: OMS. Disponible en [http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO\\_DI\\_30-1\\_Quality.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO_DI_30-1_Quality.pdf)

<sup>3</sup> Hasta febrero de 2018, no hay monografías sobre los comprimidos de misoprostol publicadas en las Farmacopeas de Estados Unidos o Británica; verifique la información actualizada.

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Disolución	La cantidad en la solución no es inferior al (NLT) 80 % (Q) de la cantidad declarada en la etiqueta.	5.5 Prueba de disolución para las formas de dosificación sólidas orales
Sustancias relacionadas**	En el cromatograma obtenido con la solución (1): <ul style="list-style-type: none"> <li>– La suma de las áreas de cualquier pico que corresponda a la impureza A, B o E no es mayor que 6 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución (2) (3,0 %).</li> <li>– El área de cualquier pico que corresponda a la impureza C, al multiplicarla por un factor de corrección de 0,76, no es mayor que 3 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución (2) (1,5 %).</li> <li>– El área de cualquier pico que corresponda a la impureza D no es mayor que 2 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución (2) (1,0 %).</li> </ul>	1.14.4 Cromatografía líquida de alto rendimiento
Ensayo***	90,0 %–110,0 %	1.14.4 Cromatografía líquida de alto rendimiento
Uniformidad del contenido	Cada unidad contiene dentro $\pm 15$ % de la cantidad promedio del ingrediente activo. Sin embargo, si una unidad difiere en más de $\pm 15$ %, pero está dentro de $\pm 25$ % de la cantidad promedio del ingrediente activo, examine otras 20 unidades extraídas de la misma muestra original que las 10 primeras. La preparación bajo prueba cumple solo si la cantidad del ingrediente activo encontrada en no más de una de cada 30 unidades difiere en más de $\pm 15$ % de la cantidad promedio. Ninguna difiere por más de $\pm 25$ % de la cantidad promedio.	5.1 Uniformidad del contenido en preparaciones de dosis única

\* Se puede aplicar la prueba A o la B.

\*\* Impureza A = misoprostol 8-epi

Impureza B = misoprostol 12-epi

Impureza C = misoprostol A

Impureza D = misoprostol B

Impureza E = Metilo rac-(13E,16RS)-11 $\alpha$ ,16-dihidróxido-16,18-dimetilo-9-oxo-20-norprosta-13,17-dien-1-oate (mezcla de 4 estereoisómeros)

\*\*\* Es aceptable utilizar el promedio de los 10 resultados individuales obtenidos en la prueba para lograr “uniformidad de contenido”.



## PARTE I: DATOS CLÍNICOS

### Indicaciones terapéuticas

El misoprostol se utiliza en una variedad de indicaciones obstétricas y ginecológicas:

- Prevención y tratamiento de la PPH cuando no hay disponibilidad de oxitocina o no se puede utilizar de forma segura.
- Manejo del aborto incompleto y el aborto espontáneo.
- Aborto durante el primer trimestre: el misoprostol en combinación con mifepristona se indica para el aborto médico del embarazo intrauterino. La duración del embarazo para la que el producto está aprobado puede variar según el país.
- Maduración uterina: maduración uterina antes de la instrumentación uterina; maduración uterina para la inducción del parto en caso de feto vivo y muerte fetal intrauterina.

También se indica para la protección gástrica y la cura de úlceras pépticas y duodenales.

### Posología, método y duración de la administración

Posología, método y duración de administración del misoprostol

INDICACIÓN	DOSIS	NOTAS
Prevención de la PPH	Única dosis oral de 600 mcg	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Incluido en la EML de la OMS</li> <li>– Excluir segundo gemelo antes de la administración</li> </ul>
Tratamiento de la PPH	Única dosis sublingual de 800 mcg	
Aborto incompleto (primer trimestre)	Única dosis oral de 600 mcg o única dosis sublingual de 400 mcg	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Incluido en la EML de la OMS</li> <li>– Licencia laboral por 1 o 2 semanas (a menos que haya sangrado o infección grave)</li> </ul>
Aborto ignorado (primer trimestre)	Dosis vaginal de 800 mcg cada 3 horas (máx. 2) o dosis sublingual de 600 mcg cada 3 horas (máx. 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Administrar 2 dosis y licencia laboral por 1 o 2 semanas (a menos que haya sangrado o infección grave)</li> </ul>
Aborto inducido (primer trimestre)	Dosis vaginal de 800 mcg cada 3 horas (máx. 3 en 12 horas) o dosis sublingual de 800 mcg cada 3 horas (máx. 3 en 12 horas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Óptimo uso 48 horas después de mifepristona 200 mg</li> </ul>

INDICACIÓN	DOSIS	NOTAS
Aborto inducido (segundo trimestre)	Dosis vaginal de 400 mcg cada 3 horas (máx. 5) o dosis sublingual de 400 mcg cada 3 horas (máx. 5)	– Más efectivo 48 horas después de mifepristona 200 mg
Muerte fetal intrauterina (segundo trimestre)	13 a 17 semanas: dosis vaginal de 200 mcg cada 6 horas (máx. 4) 18 a 26 semanas: dosis vaginal de 100 mcg cada 6 horas (máx. 4) 27 a 43 semanas: 25 a 50 mcg cada 4 horas	– Mitad de dosis en mujeres con cesáreas previas
Muerte fetal intrauterina (tercer trimestre)	Dosis vaginal de 25 mcg cada 6 horas o dosis oral de 25 mcg cada 2 horas	– Reducir dosis en mujeres con cesáreas previas
Inducción del parto (tercer trimestre)	Dosis vaginal de 25 mcg cada 6 horas o dosis oral de 25 mcg cada 2 horas o 25 mcg disueltos en 200 ml de agua, 25 ml cada una hora	– Incluido en la EML de la OMS – Asegúrese de utilizar la dosis correcta; la sobredosis puede traer complicaciones – No utilizar en mujeres con cesáreas previas
Maduración uterina antes de la instrumentación (primer trimestre)	Dosis vaginal de 400 mcg cada 3 horas antes del procedimiento o dosis sublingual de 400 mcg cada 2 o 3 horas antes del procedimiento	– Uso para inserción de dispositivo intrauterino, aborto quirúrgico del embarazo, dilatación y raspado, e histeroscopia

## Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al misoprostol o a alguno de los excipientes del producto
- Alergia conocida a las prostaglandinas

### Contraindicaciones en el marco de un aborto

- Porfiria hereditaria
- Insuficiencia suprarrenal o hepática crónicas o agudas
- Embarazo ectópico certero o posible

## Advertencias y precauciones especiales para el uso

Se recomienda la precaución en mujeres con enfermedades cardíacas preexistentes o factores de riesgo cardiovasculares, ya que se han informado casos cardiovasculares relacionados con el misoprostol.

Se requiere precaución y juicio clínico para las mujeres que han utilizado corticoesteroides a largo plazo y las que tienen trastornos hemorrágicos o anemia grave.

Cuando el misoprostol se utiliza para la inducción del parto, la madre y su feto deben ser controlados detenidamente, inmediatamente después de la administración.

Cuando el misoprostol se utiliza para el aborto, las mujeres deben regresar a una visita de seguimiento si tienen signos de continuación del embarazo.

El misoprostol no debe utilizarse en niñas que no hayan llegado a la pubertad.

Este producto medicinal contiene aceite de ricino hidrogenado. Esto puede causar malestar estomacal y diarrea.

### Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Los estudios de interacción demuestran que la administración concomitante de misoprostol no influye en la farmacocinética del propanolol y el diazepam.

El misoprostol no cambia la farmacocinética de la antipirina, lo que sugiere que no induce enzimas hepáticas.

En un estudio fundamental realizado con misoprostol, no se informaron eventos adversos que sugirieran la existencia de una interacción entre el misoprostol y la oxitocina en mujeres expuestas a la oxitocina profiláctica (intramuscular o intravenosa) antes de la administración del misoprostol.

### Combinación con fármacos antiinflamatorios no esteroides

En teoría, el uso concomitante con los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) puede reducir la eficacia del misoprostol. Sin embargo, no se ha demostrado ningún efecto clínicamente significativo con respecto a la coadministración.

### Embarazo y lactancia

#### Embarazo

El misoprostol no se debe utilizar durante un embarazo normal durante el primer trimestre cuando la intención es continuar, debido a que no se puede excluir el riesgo de una malformación fetal cuando se administra misoprostol durante el embarazo.

En algunos casos de autoadministración de misoprostol (oral o vaginal) durante la primera etapa del embarazo, se observaron los siguientes efectos perjudiciales: malformaciones de las extremidades, movimientos fetales y nervios craneales anormales (hipomimia, anomalías en la lactancia, la deglución y los movimientos de los ojos).

Los estudios realizados en animales no han demostrado teratogenicidad, pero sí fetotoxicidad a altas dosis.

Los datos disponibles sobre el posible riesgo de anomalías fetales después de un aborto médico fallido son limitados e inconcluyentes; por lo tanto, es innecesario insistir sobre el aborto de un embarazo expuesto si la mujer desea continuar. Sin embargo, las mujeres

deben saber que debido a que el riesgo que tienen los medicamentos abortivos para el feto se desconoce, es importante realizar un seguimiento.

### **Lactancia**

Los niveles de misoprostol en la leche materna son bajos y disminuyen muy rápidamente: después de 5 horas de una dosis única oral de 600 mcg, los niveles en la leche materna son inmensurables y el riesgo para el bebé, por lo tanto, es mínimo. En términos prácticos, la lactancia puede continuar.

### **Fertilidad**

Se observaron efectos adversos en la fertilidad o la reproducción de ratas machos y hembras a dosis mucho más altas que el máximo recomendado para las dosis humanas. Los efectos adversos en la fertilidad o la reproducción en humanos parecen improbables.

### **Efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas. Se han informado síntomas como dolor de cabeza, mareos y fatiga durante el tratamiento con misoprostol. Se les debe aconsejar a los pacientes que si experimentan estos síntomas, deben evitar realizar tareas peligrosas, como conducir y operar máquinas.

### **Efectos no deseados**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante el tratamiento son los escalofríos y la fiebre. En general, los escalofríos y la fiebre se producen 60 a 90 minutos después de la administración del misoprostol y son transitorios y breves.

#### **Lista de reacciones adversas**

La seguridad de la fórmula de misoprostol se ha evaluado en 1428 mujeres tratadas por PPH.

A continuación se detallan las reacciones adversas informadas en el programa clínico y se clasifican según la frecuencia y la clase de órganos y sistemas. Los efectos no deseados se encuentran debajo de los encabezados de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Los grupos de frecuencia son los siguientes:

- Muy frecuente ( $\geq 1/10$ )
- Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ )
- Raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ )
- Muy raro ( $< 1/10,000$ )
- Se desconoce la frecuencia (no se puede estimar de los datos disponibles)

## Reacciones adversas del misoprostol

MedDRA  CLASE DE ÓRGANOS Y SISTEMAS	REACCIONES ADVERSAS (FRECUENCIA)			
	MUY FRECUENTE	FRECUENTE	POCO FRECUENTE	RARO
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Desmayos/mareos		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos/diarrea		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Reacciones alérgicas
Trastornos generales y trastornos en el lugar de administración	Escalofríos y fiebre, incluso temperatura $\geq 40$ °C.	Escalofríos	Fatiga	

Cuando se utiliza para la inducción del parto, se puede producir un hiperestímulo y una ruptura intrauterinos, así como sufrimiento fetal.

En los casos en los que se utilizó para un aborto, se informaron los siguientes eventos adversos:

- Calambres uterinos, sangrado prolongado similar al menstrual (en promedio por 9 días, hasta 45 días), aborto incompleto; en raras ocasiones, infección del tracto genital y ruptura uterina.

Se les debe aconsejar a las mujeres que se realicen un control si tienen mucho sangrado prolongado o fiebre.

## Sobredosis

Los síntomas asociados a la sobredosis de misoprostol son fiebre, trastornos de presión arterial, náuseas, calambres abdominales y temblores. No se conoce un antídoto para la sobredosis de misoprostol. En caso de sobredosis, la paciente debe quedar en observación.

## PARTE 2: CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL CONTROL DE CALIDAD

La información presente en este anexo tiene el fin de ayudar a las agencias de adquisición que planean realizar una precalificación completa de los productos de misoprostol. Al evaluar toda la documentación de calidad/CMC, los asesores deben considerar la siguiente información particular sobre los comprimidos de misoprostol.

### API

El API del misoprostol es un aceite viscoso que se debe almacenar a -20 °C. Es extremadamente susceptible a la degradación. Investigaciones han demostrado que una dispersión de misoprostol en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) era mucho más estable que el aceite de misoprostol puro. Los comprimidos convencionales se pueden preparar de la dispersión de misoprostol sólido y tienen una vida útil de varios años a temperatura ambiente.

Hasta febrero de 2018, el PQP de la OMS ha precalificado solo un fabricante de dispersión de misoprostol (1:100 en HPMC).

Fabricante del API del misoprostol precalificado por la OMS

N.º DE REF. DE LA OMS	CANDIDATO	SITIO DE FABRICACIÓN DE API	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	PERIODO DE REANÁLISIS O VIDA ÚTIL	FECHA DE PRECALIFICACIÓN
WHOAPI-226	Piramal Healthcare UK Ltd	Piramal Healthcare UK Ltd Whalton Road Morpeth Northumberland NE61 3YA, Reino Unido	Almacenar en refrigerador (2 a 8 °C); proteger de la humedad y la luz	60 meses	22/04/2016

Dos fabricantes del API del misoprostol han obtenido el certificado de aptitud para las monografías de la Farmacopea Europea (European Pharmacopoeia, CEP), en las que se confirma la calidad adecuada para el uso en productos medicinales.

Fabricantes del API del misoprostol con certificado CEP

SUSTANCIA	TITULAR DEL CERTIFICADO	NÚMERO DE CERTIFICADO	FECHA DE EMISIÓN	TIPO
Misoprostol (número de monografía 1731)	Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Private Co. Ltd, HU 1045 Budapest, Hungría	R0-CEP 2011-333-Rev. 01	09/04/2016	Química
Misoprostol (número de monografía 1731)	Piramal Healthcare UK Ltd GB NE61 3YA Morpeth, Reino Unido	R1-CEP 2010-121-Rev. 01	20/01/2017	Química

Otros fabricantes del API del misoprostol deben presentar evidencia de cumplimiento con las GMP y la documentación de calidad del API en consonancia con las pautas de la OMS<sup>1</sup>.

Las especificaciones del API del misoprostol deben estar en consonancia con la monografía de una farmacopea (Farmacopea Internacional, Europea, Británica o de Estados Unidos). Las especificaciones de la dispersión de misoprostol deben estar en consonancia con la monografía de una farmacopea (Farmacopea Internacional o de Estados Unidos).

## Excipientes

Los excipientes deben estar en consonancia con las monografías de la farmacopea. A continuación, se enumeran las recomendaciones para la selección de excipientes clave.

### Excipiente: celulosa microcristalina

Posiblemente, la selección de la celulosa microcristalina sea importante para la estabilidad del comprimido a lo largo de su vida útil. Debido a que se utiliza casi nueve veces la cantidad de celulosa microcristalina en comparación con el 1 % de dispersión de misoprostol en HPMC, el contenido de agua de este excipiente contribuirá la mayor parte del contenido general de agua del producto final.

A continuación, se muestran los grados seleccionados de celulosa microcristalina Avicel® (FMC BioPolymer) y sus contenidos de agua. Otros fabricantes de celulosa microcristalina hacen productos con especificaciones similares.

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. 2012. "Guidelines on Submission of Documentation for a Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Product for WHO Prequalification: Quality Part". Anexo 4 en WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Informe 46. Serie de informes técnicos de la OMS, n.º 970. Ginebra: OMS.

Grados de celulosa microcristalina Avicel® y sus contenidos de agua

GRADOS DEL PRODUCTO	TAMAÑO NOMINAL DE PARTÍCULAS, $\mu\text{M}$	HUMEDAD, %	DENSIDAD APARENTE SUELTA, g/ml
Avicel PH-102	100	3,0–5,0	0,28–0,33
Avicel PH-103	50	NMT 3,0	0,26–0,31
Avicel PH-113	50	NMT 2,0	0,27–0,34
Avicel PH-112	100	NMT 1,5	0,28–0,34

Dos factores determinan la selección del grado de celulosa microcristalina a utilizar en la producción:

1. Si se incorporará una etapa de secado
  - Si la celulosa microcristalina se secará hasta una especificación de baja humedad, considere una celulosa microcristalina con un tamaño de partículas compatible con la dispersión para lograr una mezcla eficaz, y los resultados de reología del producto a granel y los comprimidos. El contenido inicial de agua del excipiente afectará el tiempo de secado, pero también se debe tener en cuenta el índice de absorción de humedad después del secado.
  - Si no se incorpora una etapa de secado, una celulosa microcristalina con el contenido de humedad más bajo, como PH-112 (humedad de no más de 1,5 %), sería adecuada.
2. El grado requerido para una mezcla y una presión del comprimido más eficaces.
  - La selección de un grado que causará una mezcla más eficaz con el API puede ser fundamental para asegurar la uniformidad del contenido, las propiedades de reología y los resultados de prensado del comprimido. Esto es especialmente cierto para los comprimidos de misoprostol 200 mcg porque la pequeña cantidad de API del misoprostol en relación con la celulosa microcristalina puede dificultar la mezcla uniforme.

### **Desintegrante: almidón glicolato sódico**

Este material se utiliza para promover a desintegración del comprimido y se recomienda utilizarlo en comprimidos preparados con un proceso de compresión en seco. El almidón glicolato sódico es de carácter higroscópico. Se hincha rápidamente cuando entra en contacto con el agua, por lo que se desintegra y se disuelve fácilmente. Las farmacopeas de Europa y EE. UU. distinguen las propiedades del almidón glicolato sódico tipo A, B y C, como se resumen a continuación.

## Propiedades del almidón glicolato sódico

PRUEBA	TIPO A	TIPO B	TIPO C
pH	5,5–7,5	3,0–5,0	5,5–7,5
NaCl	Máx. 7 %	Máx. 7 %	Máx. 1 %
LOD	Máx. 10 %	Máx. 10 %	Máx. 7 %
NA del ensayo	2,8 %–4,2 %	2,0 %–3,4 %	2,8 %–5,0 %

En la fabricación de los comprimidos de misoprostol, se debe utilizar el almidón glicolato sódico tipo A con bajo contenido de humedad.

## Proceso de fabricación

### Condiciones ambientales y eliminación de la humedad

Las condiciones ambientales durante todas las etapas de la producción, desde el pesaje, la mezcla, la compresión y el envasado, deben controlarse cuidadosamente para eliminar la humedad. Debido a que los comprimidos de misoprostol se fabrican como una típica mezcla seca, la mayor parte se puede preparar en un turno de 8 horas, desde el pesaje de los materiales iniciales hasta el empaque en blíster de aluminio sellado en frío. Se prefieren los sistemas de producción cerrados y continuos en lugar de los procesos abiertos y discontinuos.

La selección de las condiciones de temperatura ambiental y humedad relativa puede depender de la duración de cada una de las etapas de producción, el tiempo entre las etapas y cómo se empaquetan y se almacenan los materiales mezclados y el producto a granel y los comprimidos.

Si se espera que algunas etapas específicas, como la compresión o el envasado, tomen varias horas, se debe considerar reducir la humedad relativa de las etapas con el fin de reducir la exposición general a la humedad. Otra alternativa es considerar el almacenamiento de las cantidades de material necesarias por menos de 1 hora de operaciones en contenedores herméticos que contengan un desecante. El uso de desecante debe estudiarse con cuidado porque en condiciones de humedad relativa alta y almacenamiento prolongado, puede crear un microambiente de alta humedad y aumentar el riesgo de transferencia de humedad al producto a granel.

Si se utiliza desecante para proteger el producto a granel, los fabricantes deben utilizar contenedores herméticos (aluminio, acero inoxidable u otro contenedor adecuado) y reemplazar las bolsas de desecante cada vez que abra el contenedor, o con frecuencia, para prevenir la transferencia de humedad. Se deben usar y regenerar bolsas de desecante para prevenir la contaminación cruzada con otros químicos.

Buena práctica: las condiciones sugeridas para la producción son las siguientes:

- Temperatura: no más de 25 °C.
- Humedad relativa: de 30 % a 50 %, según el tiempo que la mezcla del producto a granel o los comprimidos estén expuestos a la atmósfera.
- Los fabricantes deben validar sus procesos de producción a la temperatura y los niveles de humedad seleccionados para la fabricación.

### **Controles durante el proceso**

En un comprimido típico de misoprostol 200 mcg, 20 mg de la dispersión al 1 % de misoprostol en HPMC se mezcla con 180 mg de excipientes. Sin embargo, el contenido real de misoprostol en el producto final (200 mcg) es 0,1 % el peso de un comprimido de 200 mg. El índice tan bajo de sustancia farmacológica pura en comparación con los excipientes puede dificultar la mezcla uniforme, lo cual resulta fundamental para asegurar una buena uniformidad del contenido en el producto final.

Es crucial tener un proceso de mezcla validado, pero se debe realizar el muestreo de la mezcla final de varias ubicaciones de la mezcla del producto a granel de cada lote para asegurar la coherencia del proceso de mezcla.

### **Tiempos de espera en la producción**

Los tiempos de espera cortos entre las etapas de producción reducen la posible exposición a la humedad. Se debe estudiar con precaución la validación de los tiempos de espera de más de 8 horas, ya que uno de los factores fundamentales son los criterios de aceptación. El principal objetivo de este manual es reducir la variabilidad dentro de un lote y entre lotes, y apuntar a los límites más estrictos para asegurar no solo homogeneidad dentro de un lote y entre lotes, sino también mejorar la vida útil del producto final.

Buena práctica: todos los procesos de producción desde la mezcla hasta el envasado se deben realizar en el menor tiempo posible para reducir la posibilidad de exposición a la humedad durante la producción.

### **Condiciones de almacenamiento durante la producción**

La mejor práctica es mezclar, prensar y envasar los comprimidos de misoprostol en papel aluminio en un solo día. Cuando no resulte posible, la cantidad de material requerido para una operación de 1 hora se debe envasar en bolsas sin usar con la mejor protección contra la humedad. Si no se puede utilizar termosellado, se pueden usar precintos de plástico. Es mejor poner dos bolsas que una sola y se prefiere un fuerte contenedor secundario (tambores de plástico o acero inoxidable) con cierre hermético y protección contra la luz.

Se recomienda incluir un desecante para el almacenamiento, pero el uso de desecantes entre bolsas o dentro de los tambores se debe estudiar con cuidado para evitar posibles emisiones de humedad del desecante al producto a granel o los comprimidos.

## Empaque

Los comprimidos de misoprostol tienden a estar sujetos a condiciones de alta humedad y temperatura en ciertos países de ingresos bajos y medianos. Un empaque que reduce la transmisión de vapor debe asegurar la estabilidad del medicamento durante su vida útil. A 38 °C y 90 % de humedad relativa, el aluminio con sellado en frío previene completamente la transmisión del vapor de agua. Por el contrario, el PVC tiene un índice de transmisión de vapor de agua mucho más alto (2,4–4 g/m<sup>2</sup>/día) en estas condiciones, las cuales se pueden dar durante el almacenamiento en países calurosos y húmedos. Los diferentes grados de PVC/PVDC también tienen más protección que el PVC, pero no tanta como el aluminio. La siguiente tabla muestra los índices de transmisión de vapor (water vapor transmission rates, WVTR) de los empaques seleccionados.

Comparación de las propiedades de barrera contra la humedad de los materiales del blíster de empaque

<b>WVTR típico G/M<sup>2</sup>/DÍA 38 °C/90 % HR</b>	
Aluminio con sellado en frío	0,00
PVC/80 g PVDC	0,31
PVG/60 g PVDC	0,47–0,6
PVC/40 g PVDC	0,7–0,75
PVC	2,4 -4,0

Buena práctica: los comprimidos de misoprostol deben envasarse en blíster de aluminio-aluminio para reducir el riesgo de exposición a la humedad en los ambientes húmedos.

Se debe demostrar la aptitud del aluminio, incluido lo siguiente:

- Seguridad: declaraciones en cuanto al cumplimiento con las regulaciones de aditivos alimentarios adecuados (por ej., regulaciones de la FDA o la UE)
- Protección: el WVTR y el índice de transmisión de la luz (light transmission, LT) según USP<671>
- Compatibilidad: datos de estabilidad acelerada y a largo plazo de los productos finales empacados

## Requisitos de bioequivalencia

Se debe realizar un estudio aleatorio, a simple ciego, de única dosis, de dos tratamientos, de dos períodos, de bioequivalencia cruzada en sujetos adultos femeninos en condiciones de ayuno. Un producto comparador adecuado es el Cytotec® (comprimido de misoprostol 200 mcg, Searle/Pfizer), comprado en un mercado de una SRA.

El misoprostol tiene un rango de indicaciones terapéuticas y emplea varias vías de administración. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la bioequivalencia entre el producto propuesto y el comparador demostrada después de la administración oral no se puede extrapolar a las otras vías de administración. Para obtener el rango completo de

indicaciones y vías de administración de un producto de misoprostol, además del estudio de bioequivalencia que emplea la administración oral como se describe anteriormente, se requieren los siguientes datos:

- Datos de un estudio de única dosis, de bioequivalencia cruzada que emplea administración sublingual. La prueba de bioequivalencia de este estudio se considerará información suficiente para dar indicaciones con vías de administración sublingual y bucal.
- Los datos farmacocinéticos (no necesariamente un estudio de bioequivalencia) que demuestren que, después de la administración vaginal, el producto propuesto produce concentraciones de misoprostol en vivo con una concentración máxima ( $C_{máx}$ ) de al menos 200 pg/ml (normalizada para una dosis de 800 mcg) y un alcance de absorción (área debajo de la curva [area under the curve, AUC]) que excede el observado después de la administración oral del producto (en una base con dosis normalizada).
- Además, se necesitarán datos adicionales de la disolución para aceptar la indicación del producto para “inducción del parto” debido a la administración de dosis fraccionadas requerida.



# SULFATO DE MAGNESIO

INYECTABLE, 500 MG/ML EN  
AMPOLLAS DE 2 ML Y 10 ML

## INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

La preeclampsia y la eclampsia son las segundas principales causas de muerte materna en países de ingresos bajos y medianos. En la mayoría de los casos, se detecta por el aumento de la presión arterial durante el embarazo, lo cual puede estar acompañado de convulsiones, daño renal y hepático, y muerte materna y fetal, si no se trata.

La OMS reconoce al sulfato de magnesio como el medicamento más seguro, más eficaz y menos costoso para tratar la preeclampsia y la eclampsia. Además, la Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Básicos para la Supervivencia de Mujeres y Niños lo considera un medicamento esencial. Otros medicamentos anticonvulsivos, como el diazepam y la fentoina, son menos eficaces y más riesgosos. El sulfato de magnesio debe ser la única línea de tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia que se debe adquirir por sobre otros anticonvulsivos y deben estar en todas las instalaciones de salud para disminuir los índices de muerte materna y mejorar la salud materna general.

## **CONSIDERACIONES CLAVE EN LA ADQUISICIÓN**

- 1.** La adquisición debe llevarse a cabo a través de fuentes confiables. Esto incluye fabricantes precalificados por la OMS o aprobados por una SRA en el caso del sulfato de magnesio inyectable y aquellos con un registro comprobable de productos de calidad.
- 2.** Los compradores se deben enfocar en la calidad del producto para asegurar que sea estéril y seguro para el uso en pacientes, ya que el sulfato de magnesio es un medicamento inyectable.

## **CONSIDERACIONES CLAVE SOBRE LA CALIDAD**

### **Especificaciones del producto**

Los productos adquiridos deben cumplir con las especificaciones de la farmacopea, como las de la Farmacopea Internacional, la Farmacopea de EE. UU. y la Farmacopea Británica, como se detalla en la sección 4 “Suministro” más abajo.

### **Empaque y etiquetado**

El sistema de cierre del contenedor (ampolla) debe ser suficiente para preservar la esterilidad durante la vida útil del producto.

Se recomienda la adquisición de 500 mg/ml (50 % p/v) en la presentación en ampollas de 2 ml y 10 ml según la EML de la OMS. La EML de la OMS recomienda el sulfato de magnesio de 500 mg/ml (50 % p/v) en la presentación en ampollas de 2 ml y 10 ml, para el uso conveniente en los regímenes de dosis de Pritchard (IV/GI) y Zuspan (IV/IV) para el tratamiento de la eclampsia y la preeclampsia graves. Algunos productos aprobados por una SRA se presentan en diferentes empaques y concentraciones, lo cual requiere una adaptación del proceso de dilución durante la preparación de la dosis. La carga adicional de recálculo consume tiempo y puede introducir posibles errores.

Puede encontrar información adicional sobre el empaque y el etiquetado de la oxitocina inyectable en

### **Almacenamiento, transporte y distribución**

El sulfato de magnesio se debe almacenar de forma segura para asegurar que las ampollas no se rompan ni pierdan, lo cual comprometería la esterilidad. Los productos no necesitan estar en cadena de frío.

## Sulfato de magnesio

<b>Nombre del producto medicinal</b>	Sulfato de magnesio inyectable
<b>Nombre químico</b>	Sulfato de magnesio (1:1) heptahidratado
<b>Estructura química</b>	MgSO <sub>4</sub> , 7H <sub>2</sub> O
<b>Forma farmacéutica</b>	Solución estéril inyectable Solución clara, incolora
<b>Composición cualitativa y cuantitativa</b>	<p>El sulfato de magnesio inyectable es una solución estéril de sulfato de magnesio heptahidratado en agua para inyectables. Contiene 500 mg de sulfato de magnesio heptahidratado por ml (50 % p/v), aproximadamente 2 milimoles de iones de magnesio (Mg<sup>2+</sup>) por ml.</p> <p>Una ampolla (2 ml) contiene 1000 mg de sulfato de magnesio heptahidratado.</p> <p>Una ampolla (10 ml) contiene 5000 mg de sulfato de magnesio heptahidratado.</p> <p>Lista de excipientes:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Agua para inyecciones</li><li>– Ácido sulfúrico e hidróxido de sodio para ajuste del pH</li></ul>
<b>Empaque y presentación</b>	<p>La Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS incluye dos presentaciones: 500 mg/ml en ampollas de 2 ml (equivalente a 1 g en 2 ml; 50 % p/v) y 500 mg/ml en ampollas de 10 ml (equivalente a 5 g en 10 ml; 50 % p/v). Estas ampollas se deben mezclar con solución IV para diluirlas a una solución al 20 % para una dosis de carga IV.</p>

## SUMINISTRO



En general, los productos precalificados por el PQP de la OMS o aprobados por una SRA se consideran de calidad asegurada y su adquisición es altamente recomendada. A falta de productos precalificados por la OMS, aprobados por la SRA o recomendados por el ERP, se puede considerar la adquisición de otros medicamentos de fuentes confiables, como fabricantes aprobados por los organismos de la ONU. De otro modo, la agencia de adquisiciones puede realizar su propio control de calidad, como se describe en el Módulo II.

### Productos precalificados por la OMS

Hasta febrero de 2018, hay cinco sulfatos de magnesio inyectables precalificados por el PQP de la OMS, como se muestra en la siguiente tabla. Se recomienda verificar la información actualizada al momento de la adquisición, la cual se encuentra en <https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists/medicines>.

Tabla MS-1. Lista de sulfatos de magnesio inyectables precalificados por la OMS

NÚMERO DE REF. DE LA OMS	TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	SITIO DE FABRICACIÓN	DOSIS, FORMA Y CONCENTRACIÓN	EMPAQUE Y PRESENTACIÓN	FECHA DE PRECALIFICACIÓN	VIDA ÚTIL	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
RH062(a)	Inresa Arzneimittel GmbH, Obere Hardtstraße 18, 79114, Freiburg, Alemania	Sitio de fabricación del FPP: Laboratoire Renaudin, ZA Errobi, 64250, Ixassou, Francia	Solución inyectable 50 %	Ampolla: vidrio tipo I 10 ml x 5 10 ml x 10 10 ml x 50 10 ml x 100	15/08/2016	2 años	No almacenar a más de 30°C
		Sitio de fabricación del API: K+S KALI GmbH, Bertha-von-Suttner- Strasse 7, Kassel					
RH063	AS Kalceks, Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Letonia	Sitio de fabricación del FPP: HBM Pharma SRO, Sklabinska 30, Martin, 036 80, Eslovaquia	Solución inyectable 500 mg/ml (2 ml)	Ampolla: vidrio tipo I 2 ml x 10 2 ml x 100	04/07/2017	3 años	No almacenar a más de 30°C
		Sitio de fabricación del API: K+S KALI GmbH, Werk Werra, Standort Hattorf, Hattorfer Strasse, 36269, Philippsthal (Werra), Alemania					
RH064	AS Kalceks, Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Letonia	Sitio de fabricación del FPP: HBM Pharma sro, Sklabinska 30, Martin, 036 80, Eslovaquia	Solución inyectable 500 mg/ml (10 ml)	Ampolla: vidrio tipo I 10 ml x 5 10 ml x 10 10 ml x 100	04/07/2017	3 años	No almacenar a más de 30°C
		Sitio de fabricación del API: K+S KALI GmbH, Werk Werra, Standort Hattorf, Hattorfer Strasse, 36269, Philippsthal (Werra), Alemania					

(a) Indica un producto aprobado por la SRA que ha sido precalificado según la evaluación abreviada.

NÚMERO DE REF. DE LA OMS	TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	SITIO DE FABRICACIÓN	DOSIS, FORMA Y CONCENTRACIÓN	EMPAQUE Y PRESENTACIÓN	FECHA DE PRECALIFICACIÓN	VIDA ÚTIL	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
RH073(a)	Aurum Pharmaceuticals Ltd, Bampton Road, Harold Hill, Romford, Essex, RM3 8UG, Reino Unido	Sitio de fabricación del FPP: Macarthy's Laboratories Limited, Bampton Road, Harold Hill, Romford, Essex, RM3 8UG, Reino Unido	Solución inyectable 50 % p/v, 2 ml	Ampolla; vidrio neutro tipo I 2 ml x 10	12/12/2017	3 años	No almacenar a más de 30°C
		Sitio de fabricación del API: K+S KALI GmbH, Werk Werra, Hattorfer Strasse, 36269, Philippssthal (Werra), Alemania					
RH077(a)	Aurum Pharmaceuticals Ltd, Bampton Road, Harold Hill, Romford, Essex, RM3 8UG, Reino Unido	Sitio de fabricación del FPP: Macarthy's Laboratories Limited, Bampton Road, Harold Hill, Romford, Essex, RM3 8UG, Reino Unido	Solución inyectable 50 % p/v, 10 ml	Ampolla; vidrio neutro tipo I 10 ml x 10	12/12/2017	3 años	No almacenar a más de 30°C
		Sitio de fabricación del API: K+S KALI GmbH, Werk Werra, Hattorfer Strasse, 36269, Philippssthal (Werra), Alemania					

(a) Indica un producto aprobado por la SRA que ha sido precalificado según la evaluación abreviada.

Tabla MS-2. Ejemplos del sulfato de magnesio 500 mg/ml en ampollas de 2 ml y 10 ml aprobados por la SRA

<b>NOMBRE DEL PRODUCTO</b>	<b>SRA</b>	<b>TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>	<b>NÚMERO DE REGISTRO</b>	<b>EMPAQUE Y PRESENTACIÓN</b>	<b>VIDA ÚTIL</b>	<b>CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO</b>
Solución de sulfato de magnesio 50 % p/v inyectable o para infusión	MHRA del Reino Unido	Torbay and South Devon NHS Foundation Trust, Reino Unido	PL 13079/0004	Ampolla de vidrio: 2 ml, 10 ml	3 años	Almacenar a 2-25 °C
Solución de sulfato de magnesio 50 % p/v inyectable	Swissmedic	Grosse Apotheke Dr. G. Bichsel AG, Suiza	56394	Ampolla de vidrio: 2 ml, 10 ml	Sin especificar	Almacenar a temperatura ambiente (15-25 °C)

Se debe tener en cuenta que la lista de productos aprobados por la SRA proporcionada anteriormente no es exhaustiva. La lista puede cambiar con el tiempo. Cuando un fabricante declara que su producto está aprobado por una SRA, debe proporcionar la siguiente información o los siguientes documentos para demostrar la aprobación de la SRA:

- Una copia de la autorización de comercialización emitida por la SRA de referencia.
- La información del producto aprobado (por ejemplo, el resumen de las características del producto, el folleto informativo para el paciente y las etiquetas de la SRA de referencia). Una declaración que confirme que el FPP (incluidos, entre otros, la composición/fórmula, la concentración, la fabricación, las especificaciones, el empaque, la información del producto) será, en todos los aspectos, igual al producto aprobado por la SRA de referencia.
- Una muestra del producto.

El comprador puede cotejar la información presentada con los sitios web correspondientes de la NMRA:

- FDA de EE. UU.: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Autoridades reguladoras de la UE: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en)
- Swissmedic: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/services/authorized-medicines/human-and-veterinary-medicines.html>
- Health Canada: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>
- TGA, Australia: <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

### Productos relacionados

Otras fórmulas de sulfato de magnesio inyectable que existen en el mercado incluyen los siguientes productos.

#### **Sulfato de magnesio 10 % p/v**

Indicado en adultos, adolescentes y niños para: i) el tratamiento de la deficiencia de magnesio por hipomagnesemia comprobada; y ii) la prevención y el tratamiento de la hipomagnesemia en pacientes que reciben nutrición parenteral total

Indicado en parturientas para: i) el control y la prevención de convulsiones en la preeclampsia grave; y ii) el control y la prevención de convulsiones recurrentes en la eclampsia

#### **Sulfato de magnesio 20 % p/v**

Indicado para la prevención de convulsiones asociadas con la eclampsia y para el tratamiento de la deficiencia de magnesio en la hipomagnesemia en caso de que la administración oral no sea adecuada.

## ALMACENAMIENTO, ESTABILIDAD Y DEGRADACIÓN



El sulfato de magnesio es muy estable a temperatura ambiente y es poco probable que se produzca una degradación significativa como resultado del calor si está bien fabricado, empacado, esterilizado y sellado.

Vida útil: de 2 a 3 años, según el fabricante. Se recomienda revisar la etiqueta del producto antes de usar.

Condiciones de almacenamiento: no almacenar a más de 30°C. No congelar.

La vida útil y las condiciones de almacenamiento de cada producto precalificado por la OMS y aprobado por la SRA se encuentran en la Tabla MS-1 y la Tabla MS-2 que aparecen antes, respectivamente.

## ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO



El producto debe cumplir con las especificaciones de la farmacopea, como las de la Farmacopea Internacional, la Farmacopea de EE. UU. y la Farmacopea Británica, dependiendo de la política de control de calidad de la agencia de adquisiciones, o el equivalente correspondiente. Los parámetros de prueba y los criterios de aceptación de las tres farmacopeas son los mismos, excepto por el ensayo y los límites de endotoxinas bacterianas.

Tabla MS-3. Especificaciones del sulfato de magnesio inyectable en la Farmacopea Internacional

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Apariencia	Solución clara incolora, libre de material particulado visible	Inspección visual
Identificación a) Magnesio	Produce las reacciones características de las sales de magnesio	En consonancia con la monografía de la Farmacopea Internacional sobre el sulfato de magnesio inyectable
Identificación b) Sulfato	Produce las reacciones características de los sulfatos	2.1 Pruebas de identificación generales
pH	pH del inyectable diluido que contiene 50 mg de sulfato de magnesio heptahidratado por ml: 5,5–7,0	1,13 valor de pH
Ensayo	90,0 %–110,0 %	2.5 Titulaciones

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
		complexométricas
Endotoxinas bacterianas	Menos de 0,18 IU de endotoxina por mg de sulfato de magnesio heptahidratado	3.4 Prueba de endotoxinas bacterianas
Esterilidad	Estéril	3.2 Prueba de esterilidad
Volumen extraíble	Cumple	5.6 Volumen extraíble para preparaciones parenterales
Material particulado	Cumple	5.7 Pruebas de contaminación de partículas: partículas subvisibles

Tabla MS-4. Especificaciones del sulfato de magnesio inyectable en la Farmacopea de EE. UU.

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Apariencia	Solución clara incolora, libre de material particulado visible	Inspección visual
Identificación a) Magnesio	Produce las reacciones características de las sales de magnesio	USP<191>
Identificación b) Sulfato	Produce las reacciones características de los sulfatos	USP<191>
pH	pH del inyectable diluido que contiene 50 mg de sulfato de magnesio heptahidratado por ml: 5,5–7,0	USP<791>
Ensayo	93,0 %–107,0 %	Titulación, monografía de la USP
Endotoxinas bacterianas	No más de 0,09 unidades de endotoxina/mg de sulfato de magnesio, según la USP	USP<85>
Esterilidad	Estéril	USP<71>
Volumen extraíble	Cumple	USP<1>
Material particulado	Cumple con los requisitos de inyecciones de poco volumen	USP<788>

Tabla MS-5. Especificaciones del sulfato de magnesio inyectable de la Farmacopea Británica

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Apariencia	Solución clara incolora, libre de material particulado visible	Inspección visual
Identificación a) Magnesio	Produce las reacciones características de las sales de magnesio	Apéndice VI
Identificación b) Sulfato	Produce las reacciones características de los sulfatos	Apéndice VI
pH	pH del inyectable diluido que contiene 5 % p/v de sulfato de magnesio heptahidratado: 5,5–7,0	Apéndice V L
Ensayo	95,0 %–105,0 %	Titulación, monografía de la BP
Endotoxinas bacterianas	Cumple	Ph.Eur. 2.6.14
Esterilidad	Estéril	Ph.Eur. 2.6.1
Volumen extraíble	Cumple	Ph.Eur. 2.9.17
Material particulado	Cumple	Ph.Eur. 2.9.19



## PARTE I: DATOS CLÍNICOS

### Indicaciones terapéuticas

Preeclampsia, eclampsia

### Posología, método y duración de la administración

Se recomiendan los regímenes completos de magnesio intravenoso o intramuscular para la prevención y el tratamiento de la eclampsia. Para casos en los que no es posible administrar el régimen completo de sulfato de magnesio, se recomienda el uso de una dosis de carga de sulfato de magnesio y un traslado posterior inmediato a una instalación de atención médica de mayor nivel.

#### **Nota sobre la dilución para uso IV**

El sulfato de magnesio inyectable SE DEBE diluir a una solución a  $\leq 20\%$  para uso intravenoso. Los diluyentes más utilizados son solución de glucosa al 5 % y solución de cloruro sódico al 0,9 %. Para una solución al 20 %, diluya 10 ml de sulfato de magnesio inyectable con 15 ml de diluyente.

Las dosis intravenosas se deben hacer con una bomba de infusión, si está disponible.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de usar son responsabilidad del usuario y, en general, no deberían ser más de 24 horas a 2–8°C, a menos que la reconstitución/disolución (etc.) se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

#### **Régimen de Pitchard (IV/IM)**

*Dosis de carga (IV e IM):*

- Administre 4 g IV en cinco minutos (20 ml de la solución diluida de sulfato de magnesio al 20 %).
- A continuación, administre 10 g de solución de sulfato de magnesio inyectable al 50 %: 5 g (10 ml de la solución al 50 % sin diluir) en cada nalga como inyección IM profunda con 1 ml de lidocaína 2 % en la misma jeringa.

Asegúrese de utilizar una técnica aséptica al colocar la inyección IM profunda de sulfato de magnesio. Advértale a la mujer que sentirá una sensación de calor al momento de la administración del sulfato de magnesio.

*Dosis de mantenimiento (intramuscular):*

- Administre 5 g (10 ml de la solución de sulfato de magnesio al 50 % sin diluir) con 1 ml de lidocaína 2 % en la misma jeringa mediante inyección IM profunda, una vez en cada nalga cada cuatro horas. Continúe el tratamiento por 24 horas después del nacimiento o la última convulsión, lo que ocurra último.

### Régimen Zuspan (IV/IV)

Vea la nota de arriba sobre cómo diluir el producto a una solución al 20 %.

Administración intravenosa con una bomba de infusión, si está disponible:

*Dosis de carga:*

- Administre 4 g IV en cinco minutos (20 ml de la solución diluida de sulfato de magnesio al 20 %).
- Si las convulsiones vuelven después de 15 minutos, administre 2 g (10 ml de la solución de sulfato de magnesio diluida al 20 %) IV en 5 minutos.

*Dosis de mantenimiento (intravenosa):*

- Administre una infusión intravenosa de 1 g (5 ml de la solución de sulfato de magnesio diluida al 20 %) por hora. Continúe el tratamiento por 24 horas después del nacimiento o la última convulsión, lo que ocurra último.

### Contraindicaciones

Bradycardia extrema (ritmo cardíaco lento), miastenia grave (debilidad muscular) y bloqueo auriculoventricular (trastorno del sistema de conducción de impulsos del corazón) u otros trastornos cardíacos de conducción y diátesis de infección, cálculos (de calcio, fosfato amónico de magnesio), disfunción renal grave, anuria, deshidratación.

El sulfato de magnesio inyectable no se debe administrar junto con barbitúricos, narcóticos o hipnóticos, debido al riesgo de depresión respiratoria.

### Advertencias y precauciones especiales para el uso

Para usar solo con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderadamente aguda.

Vea también la sección “Sobredosis” abajo.

### Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

El efecto del magnesio se reduce (antagonismo) con la administración IV concomitante de sales de calcio. Los relajantes musculares del tipo curare potencian el efecto del magnesio en la placa motora. Los diuréticos, los antibióticos aminoglucósidos (como la gentamicina, la tobramicina, la anfotericina B), los inmunosupresores (como la ciclosporina A) y los citostáticos (como el cisplatino), y los glucósidos digitálicos provocan el aumento de la

excreción de magnesio a través de los riñones. También se debe tener en cuenta el contacto con la nifedipina, ya que puede causar hipertensión grave y bloqueo neuromuscular.

Para obtener más detalles, vea también la sección “Contraindicaciones” arriba.

### Embarazo y lactancia

No hay evidencia de riesgo de malformación. Sin embargo, la experiencia documentada en humanos es limitada con respecto al uso durante las primeras etapas del embarazo. Por lo tanto, antes de utilizar en las primeras semanas de embarazo, se debe realizar una evaluación cuidadosa de riesgos/beneficios.

Si se administra magnesio poco antes del nacimiento, se debe controlar al recién nacido durante las primeras 24 a 48 horas de vida para verificar signos de toxicidad (depresión neurológica con depresión respiratoria, debilidad muscular, pérdida de reflejos).

### Efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas

El sulfato de magnesio inyectable no tiene influencia sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

### Efectos no deseados

Las siguientes categorías se utilizan para establecer la frecuencia de los efectos no deseados:

- Muy frecuente ( $\geq 1/10$ )
- Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ )
- Raro ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1000$ )
- Muy raro ( $< 1/10\,000$ )
- Se desconoce (no se puede estimar de los datos disponibles)

Muy frecuente: enrojecimiento

Frecuente: náuseas o vómitos, debilidad muscular, reflejos nulos o reducidos de los tendones, depresión respiratoria, reacciones en el sitio de la inyección (dolor, ardor, hinchazón, inflamación)

Poco frecuente: sed, dolor de cabeza, hipotensión, palpitaciones, taquicardia; mareos, somnolencia o confusión, picazón u hormigueo

Además, se puede producir lo siguiente: erupción cutánea, hipercalcemia, tiempo prolongado de sangrado y trastornos de la vista.

## Sobredosis

### Síntomas de intoxicación

La intoxicación con magnesio es improbable si la función renal está intacta y se respeta la dosis establecida. Sin embargo, si se llegara a producir la intoxicación con magnesio, es posible que se manifiesten los siguientes síntomas:

Síntomas de intoxicación con magnesio

CONCENTRACIÓN DE MG DE PLASMA EN MMOL/L	POSIBLES SÍNTOMAS, POSIBLES EFECTOS NO DESEADOS
>1,5	Disminución de la presión sanguínea, náuseas, vómitos
>2,5	Depresión del SNC
>3,5	Hiporeflexia, cambios en el ECG
>5,0	Depresión respiratoria incipiente
>5,5	Coma
>7,0	Paro cardíaco, parálisis respiratoria

### Tratamiento de la intoxicación

La reducción de la dosis o la interrupción del medicamento llevan a una rápida regresión de los efectos no deseados.

Como medida inmediata (antídoto), se puede utilizar una inyección intravenosa de calcio lenta (de 10 a 20 ml de una solución de gluconato de calcio al 10 %).

Vea también la sección “Embarazo y lactancia” arriba.

En caso de terapia con sulfato de magnesio en altas dosis, se debe controlar lo siguiente:

- Monitoreo de la función cardiovascular
- Reflejos del tendón rotuliano (reflejos de los tendones de las rodillas); se deben mantener. Reducción de dosis si no responden.
- La frecuencia respiratoria no debe ser inferior a 16 respiraciones/minuto.
- El gasto urinario debe ser de 25 ml por hora o 100 ml cada 4 horas. Si es más bajo, hay riesgo de hipermagnesemia (concentraciones de magnesio en la sangre demasiado altas).
- Como antídoto, debe haber disponibles ampollas de gluconato de calcio al 10 %.
- Si el antídoto no es suficiente en condiciones de riesgo de vida, se deben tomar medidas de atención intensiva.

Para usar solo con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderadamente aguda.

## PARTE 2: CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL CONTROL DE CALIDAD

La información presente en este anexo tiene el fin de ayudar a las agencias de adquisición que planean realizar una precalificación completa de los productos de sulfato de magnesio inyectable. Al evaluar toda la documentación de calidad/CMC, los asesores deben considerar la siguiente información particular sobre el sulfato de magnesio inyectable.

### API

Hasta febrero de 2018, no hay API del sulfato de magnesio precalificado por el PQP de la OMS.

Solo un fabricante del API del sulfato de magnesio ha obtenido el certificado de aptitud para las monografías de la Farmacopea Europea (CEP), en el que se confirma la calidad adecuada para el uso en productos medicinales.

Fabricante del API del sulfato de magnesio con certificado CEP

SUSTANCIA	TITULAR DEL CERTIFICADO	NÚMERO DE CERTIFICADO	FECHA DE EMISIÓN	TIPO
Sulfato de magnesio heptahidratado (monografía número 44)	Macco Organiques, SRO CZ 792 01 Bruntál, República Checa	R0-CEP 2016- 148-Rev 00	20/10/2017	Química

Otros fabricantes del API del sulfato de magnesio deben presentar evidencia de cumplimiento con las GMP. Sin embargo, el sulfato de magnesio es un API atípico; el proceso y los controles de fabricación no están diseñados para cumplir con las GMP de API. Como alternativa, debe haber una especificación clara, el sitio debe haber pasado una auditoría, se deben controlar los cambios y se deben realizar controles adecuados de la mercadería entrante.

Las especificaciones del API del sulfato de magnesio deben estar en consonancia con la monografía de una farmacopea (Farmacopea Internacional, Europea, Británica o de Estados Unidos) y pasar pruebas adicionales de arsénico si no están incluidas en esas monografías, así como pruebas/límites de endotoxinas bacterianas. Esas pruebas adicionales se deben basar en otra monografía de una farmacopea (Farmacopea Internacional, Europea, Británica o de Estados Unidos).

## Excipientes

Los excipientes del sulfato de magnesio inyectable incluyen agua para inyecciones y ácido sulfúrico e hidróxido de sodio para ajuste del pH. No hay problemas especiales con los excipientes. No se utiliza ningún excipiente con el riesgo de transmitir TSE/BSE.

## Proceso de fabricación

El sulfato de magnesio inyectable es un producto de fabricación simple, pero el principal problema de calidad es el proceso de esterilización y la esterilidad de la instalación donde se fabrica.

El proceso de fabricación del sulfato de magnesio inyectable es un proceso estándar, realizado en las condiciones asépticas adecuadas, incluidos los pasos de preparación de la solución con el ajuste del pH, la filtración estéril previa, y el llenado y el sellado de las ampollas. Por último, se realiza la esterilización con vapor mediante la autoclave de las ampollas llenas. Los espacios vacíos de las ampollas se deben reemplazar con nitrógeno durante el proceso de llenado para prevenir la oxidación del API. Se deben definir parámetros de operación satisfactorios y controles durante el proceso en cada etapa de la fabricación.

Para el proceso de esterilización con autoclave, se deben proporcionar detalles como el rango  $F_0$ , el rango de temperatura y el pico de tiempo de espera del FPP y el sistema de cierre del contenedor. Si bien los ciclos de autoclave estándar de 121 °C para 15 minutos o más no necesitan una lógica detallada, esas justificaciones se deben proporcionar en los ciclos de temperatura reducida o ciclos de temperatura elevada con tiempos de exposición más cortos.

Se debe presentar un protocolo de validación del proceso de fabricación de los tres primeros lotes a escala de producción. Además, se deben presentar informes de validación del proceso realizados para los procesos estériles de tres ciclos/tiradas. Si el fabricante ya fabrica lotes a escala de producción, se debe enviar toda la información de validación de al menos tres (3) lotes a escala de producción consecutivos.

## Empaque

Se debe usar una ampolla de vidrio neutro tipo I.

Se debe demostrar la aptitud del contenedor, incluidas las siguientes propiedades.

### Seguridad

- El material debe cumplir con los requisitos de un compendio, como USP<660> y USP<1660>. El lavado y la esterilización/despirogenización deben estar respaldados por los datos de validación del proceso, si corresponde.

### Protección

- Se debe demostrar la integridad del contenedor con respecto a la contaminación microbiana mediante la prueba de penetración microbiana o penetración de tinte, u otros métodos:
  - prueba única informada como parte del desarrollo del producto;
  - pruebas de pérdida de rutina realizadas como parte de la fabricación del producto.

### Compatibilidad

- Si corresponde, es posible que también se deba demostrar la compatibilidad del FPP con los diluyentes (como la dextrosa inyectable 5 % o el cloruro de sodio 0,9 %, según las instrucciones de la etiqueta) con respecto al rango de dilución propuesto (etiqueta) en los contenedores especificados, como los de PVC.

### Requisitos de bioequivalencia

Se puede solicitar una bioexención en conformidad con la Serie de informes técnicos de la OMS, n.º 992., en donde se indica que no se requiere un estudio de bioequivalencia cuando el producto se administrará de forma parenteral (por ej., por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular) como una solución acuosa que contiene el mismo API, en la misma concentración molar que el producto comparador, y los mismos excipientes, o similares, en concentraciones comparables con las del producto comparador.

El producto comparador adecuado es el sulfato de magnesio 500 mg/ml (solución inyectable, Fresenius Kabi, EE. UU.). La composición del producto propuesto debe ser la misma que la del producto comparador.

## ANEXO SOBRE EL SULFATO DE MAGNESIO

# GENTAMICINA

INYECCIÓN, 10 MG/ML EN VIAL DE 2 ML  
Y 40 MG/ML EN VIAL DE 2 ML

## INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

La gentamicina inyectable es el fármaco de primera línea recomendado por la OMS para el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria (grave), la desnutrición aguda grave complicada, y la septicemia en neonatos y niños. Además, la Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Básicos para la Supervivencia de Mujeres y Niños lo considera un medicamento esencial para la salud de los niños.

La gentamicina inyectable se presenta como una solución acuosa de sulfato de gentamicina, mayormente disponible en viales o ampollas de 2 ml en dos concentraciones (10 mg/ml o 40 mg/ml). La gentamicina también está disponible en gotas oculares para infecciones oftalmológicas, en gotas para los oídos para infecciones de oído y en pomada tópica para infecciones de la piel.

El alcance de este manual incluye solo la presentación descrita en la Lista de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS que es gentamicina inyectable 10 mg/ml y 40 mg/ml (como sulfato) en viales de 2 ml.



## CONSIDERACIONES CLAVE EN LA ADQUISICIÓN

1. La adquisición debe llevarse a cabo a través de fuentes confiables. Esto incluye fabricantes que tengan gentamicina inyectable aprobada por una SRA o aceptada por la UNICEF, y los que tengan un historial comprobado de productos de calidad.
2. Los compradores se deben enfocar en la calidad del producto para asegurar que sea seguro para el uso del paciente.



## CONSIDERACIONES CLAVE SOBRE LA CALIDAD

### Especificaciones del producto

EL producto debe cumplir con las especificaciones de calidad como se detallan en el Anexo.

### Empaque y etiquetado

La gentamicina inyectable se debe adquirir en presentaciones en vial de conformidad con la recomendación de la EML de la OMS de 10 mg/ml y de 40 mg/ml (como sulfato) en viales de 2 ml. Para dosis neonatales típicas, se pueden obtener aproximadamente dos dosis de un vial de 10 mg/ml y hasta ocho dosis de un vial de 40 mg/ml. Tenga en cuenta que algunos productos aprobados por una SRA pueden presentarse en ampollas. En el caso de las ampollas, el medicamento que no se utilice de forma inmediata se debe desechar, ya que las ampollas no se pueden volver a sellar.

El sistema de cierre del contenedor (vial y tapón de goma) debe ser suficiente para preservar la esterilidad durante la vida útil del producto.

Si bien existen ampollas pediátricas inyectables intramusculares para recién nacidos, los volúmenes son menores si se utiliza la ampolla de 80 mg/2 ml (es menos doloroso para el paciente). En esta situación, se deben considerar las jeringas y las agujas del tamaño adecuado en la adquisición.

Nota: Debido a los cálculos necesarios para determinar el volumen de la dosis por peso del niño, los trabajadores de la salud en el nivel primario de atención pueden tener dificultades para determinar la cantidad correcta de fármaco que deben administrar. Lo mejor es una jeringa de 1 ml con marcas personalizadas cada 0,2 para la administración de gentamicina, por lo que puede ser que los trabajadores de la salud puedan usar de forma eficaz una jeringa de 1 ml con marcas regulares para este propósito. Según una revisión literaria, las especificaciones de la jeringa que aparecen en la siguiente tabla son las óptimas para la administración IM de gentamicina en neonatos<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> *Viability of customized, marked syringes for gentamicin delivery for the outpatient treatment of neonatal sepsis.* Disponible en [http://www.path.org/publications/files/PATH dt cust syringe br.pdf](http://www.path.org/publications/files/PATH_dt_cust_syringe_br.pdf)

<b>ARTÍCULO</b>	<b>RANGO ÓPTIMO</b>
Calibre	22–25
Longitud de aguja	16–25 mm
Gradaciones	<0,1 ml
Volumen	≥1 ml

Se puede encontrar información adicional sobre el empaque y el etiquetado en el anexo.

### **Almacenamiento, transporte y distribución**

Los compradores deben verificar que el fabricante tenga datos de estabilidad satisfactorios para respaldar la vida útil y las condiciones de almacenamiento.

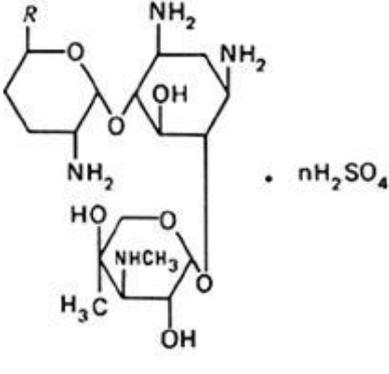
La gentamicina inyectable no necesita estar en cadena de frío, pero se debe almacenar a menos de 25 °C.

Los compradores deben asegurarse de que el producto esté almacenado de forma segura de modo que el vial no se rompa y no pierda, lo cual puede comprometer la esterilidad.

Puede encontrar información adicional sobre los requisitos de almacenamiento del producto finalizado de misoprostol en la sección “Almacenamiento, estabilidad y degradación”.

### **Otras consideraciones**

La gentamicina inyectable se debe fabricar en una instalación esterilizada.

<b>Nombre del producto medicinal</b>	Gentamicina inyectable								
<b>Nombre químico</b>	Sulfato de gentamicina El sulfato de gentamicina es la sal de sulfato de las fracciones C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub> , y C <sub>1a</sub> de la gentamicina producidas por el crecimiento de <i>Micromonospora purpurea</i> .								
<b>Estructura química</b>	<p>C<sub>60</sub>H<sub>125</sub>N<sub>15</sub>O<sub>25</sub>S</p>  <table border="1" data-bbox="893 607 1289 981"> <thead> <tr> <th>Gentamicin</th> <th>R</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C<sub>1</sub></td> <td><math>\text{H}_3\text{C}-\text{HN}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{ }{\text{C}}}-\text{H}</math></td> </tr> <tr> <td>C<sub>2</sub></td> <td><math>\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{ }{\text{C}}}-\text{H}</math></td> </tr> <tr> <td>C<sub>1a</sub></td> <td><math>\text{CH}_2\text{NH}_2</math></td> </tr> </tbody> </table>	Gentamicin	R	C <sub>1</sub>	$\text{H}_3\text{C}-\text{HN}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{ }{\text{C}}}-\text{H}$	C <sub>2</sub>	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{ }{\text{C}}}-\text{H}$	C <sub>1a</sub>	$\text{CH}_2\text{NH}_2$
Gentamicin	R								
C <sub>1</sub>	$\text{H}_3\text{C}-\text{HN}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{ }{\text{C}}}-\text{H}$								
C <sub>2</sub>	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{ }{\text{C}}}-\text{H}$								
C <sub>1a</sub>	$\text{CH}_2\text{NH}_2$								
<b>Forma farmacéutica</b>	Solución estéril inyectable Solución clara, incolora								
<b>Composición cualitativa y cuantitativa</b>	<p>La gentamicina inyectable es una solución estéril de sulfato de gentamicina en agua para inyectables.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gentamicina inyectable 10 mg/ml: cada vial (2 ml) contiene sulfato de gentamicina equivalente a una base de 20 mg de gentamicina.</li> <li>- Gentamicina inyectable 40 mg/ml: cada vial (2 ml) contiene sulfato de gentamicina equivalente a una base de 80 mg de gentamicina.</li> </ul> <p>Lista de excipientes<sup>2</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cloruro de sodio</li> <li>- Agua para inyecciones</li> <li>- Ácido sulfúrico e hidróxido de sodio para ajuste del pH</li> </ul> <p>Algunas fórmulas pueden contener los siguientes excipientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metilparabeno (conservante)</li> <li>- Poliprabeno (conservante)</li> <li>- Metabisulfito de sodio (antioxidante)</li> <li>- Editato disódico (agente quelante)</li> </ul>								

<sup>2</sup> Basada en la fórmula de un producto innovador, Cidomycin®.

**Empaque y presentación**

La EML de la OMS incluye dos presentaciones: 10 mg/ml y 40 mg/ml en viales de 2 ml de gentamicina inyectable. Sin embargo, algunos fabricantes la venden en ampollas de vidrio.

## SUMINISTRO



En general, los productos precalificados por el PQP de la OMS o aprobados por una SRA se consideran de calidad asegurada y su adquisición es altamente recomendada. A falta de productos precalificados por la OMS, aprobados por la SRA o recomendados por el ERP, se puede considerar la adquisición de otros medicamentos de fuentes confiables, como fabricantes aprobados por los organismos de la ONU. De otro modo, la agencia de adquisiciones puede realizar su propio control de calidad, como se describe en el Módulo II.

### Productos precalificados por la OMS

La gentamicina no está incluida en el PQP de la OMS. Por lo tanto, no hay productos de gentamicina precalificados por la OMS disponibles.

### Productos aprobados por una SRA

Tabla G-1. Ejemplos de gentamicina inyectable aprobada por una SRA de 10 mg; 40 mg (como sulfato)/ml en viales o ampollas de 2 ml

NOMBRE DEL PRODUCTO	SRA	TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	NÚMERO DE REGISTRO	EMPAQUE Y PRESENTACIÓN	VIDA ÚTIL	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
Sulfato de gentamicina EQ 40 mg base/ml EQ 10 mg base/ml	FDA de EE. UU.	Fresenius Kabi, EE. UU.	ANDA n.º 062366	10 mg/ml: viales de dosis única; 2 ml 40 mg/ml: viales de dosis múltiple con tapón abatible; 2 ml	Sin especificar	Almacenar a 20–25 °C [Ver la USP, Temperatura ambiente controlada]
Sulfato de gentamicina EQ 40 mg base/ml EQ 10 mg base/ml	FDA de EE. UU.	Hospira, EE. UU.	ANDA n.º 062420	Viales de dosis única con tapón abatible; 2 ml	Sin especificar	Almacenar a 20–25 °C [Ver la USP, Temperatura ambiente controlada]
Sulfato de gentamicina EQ 10 mg base/ml	FDA de EE. UU.	Hospira, EE. UU.	ANDA n.º 062612	Viales de dosis única; 2 ml	Sin especificar	Almacenar a 20–25 °C [Ver la USP, Temperatura ambiente controlada]
Cidomycin® Solución inyectable de 80 mg/2 ml	MHRA del Reino Unido	Aventis Pharma (Sanofi-Aventis) Ltd, One Onslow Street, Guildford,  Surrey, GU1 4YS, Reino Unido	PL 04425/0672	Ampollas de vidrio incoloro (tipo I) o viales de vidrio incoloro (tipo I) cerrados con tapón de goma clorobutilo sellado con una cápsula de aluminio tipo abatible; 2 ml	3 años	No almacenar a más de 25 °C. No refrigerar ni congelar.
Solución de gentamicina 10 mg/ml inyectable o para infusión	MHRA del Reino Unido	Wockhardt UK Ltd, Ash Road North Wrexham  LL13 9UF, Reino Unido	PL 29831/0659	Ampollas de vidrio tipo I; 2 ml	2 años	No almacenar a más de 25 °C. No refrigerar ni congelar. Almacenar en el empaque original para protegerlo de la luz.
Solución de gentamicina 40 mg/ml inyectable o para infusión	MHRA del Reino Unido	Wockhardt UK Ltd, Ash Road North Wrexham  LL13 9UF, Reino Unido	PL 29831/0660	Ampollas de vidrio tipo I; 2 ml	2 años	No almacenar a más de 25 °C. No refrigerar ni congelar. Almacenar en el empaque original para protegerlo de la luz.

<b>NOMBRE DEL PRODUCTO</b>	<b>SRA</b>	<b>TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>	<b>NÚMERO DE REGISTRO</b>	<b>EMPAQUE Y PRESENTACIÓN</b>	<b>VIDA ÚTIL</b>	<b>CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO</b>
Gentamicina inyectable 40 mg/ml	MHRA del Reino Unido	Hospira UK Ltd,	PL 04515/0037	Viales de vidrio claro tipo I; 2 ml	3 años	No almacenar a más de 25 °C
Solución inyectable de gentamicina 40 mg/ml	MHRA del Reino Unido	Amdipharm Reino Unido	PL 20072/0056	Ampollas de vidrio incoloro tipo I; 2 ml	4 años	No almacenar a más de 25 °C No congelar
Solución inyectable de gentamicina pediátrica 20 mg/2 ml	MHRA del Reino Unido	Ennogen Pharma Ltd, Reino Unido	PL 40147/0042	Ampollas de vidrio claro; 2 ml	2 años	Almacenar a menos de 25 °C Proteger de la luz
Solución inyectable de gentamicina pediátrica 20 mg/2 ml	MHRA del Reino Unido	Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd, Reino Unido	PL 17780/0507	Viales; 2 ml	2 años	No almacenar a más de 25 °C No refrigerar ni congelar
Gentamicina inyectable de la USP 10 mg/ml o 40 mg/ml	Health Canada	Teligent OU Estonia	2470462	Ampollas de uso único; 2 ml	Sin especificar	Almacenar entre 15 °C y 30 °C Proteger de la luz
Gentamicina inyectable de la BP 80 mg/2 ml	TGA (Australia)	Pfizer Australia Pty Ltd, Australia	AUST R 11376	Ampollas de polietileno de baja densidad (LDPE); 2 ml	2 años	Almacenar a menos de 25 °C. Proteger de la luz
Gentamicina inyectable DBL de la BP 80 mg/2 ml	TGA (Australia)	Hospira Australia Pty Ltd, Australia	AUST R 16337	Ampollas de vidrio; 2 ml	Sin especificar	Almacenar a menos de 25 °C

Se debe tener en cuenta que la lista de productos aprobados por la SRA proporcionada anteriormente no es exhaustiva. La lista puede cambiar con el tiempo. Cuando un fabricante declara que su producto está aprobado por una SRA, debe proporcionar la siguiente información o los siguientes documentos para probar la aprobación de la SRA:

- Una copia de la autorización de comercialización emitida por la SRA de referencia.
- La información del producto aprobado (por ejemplo, el resumen de las características del producto, el folleto informativo para el paciente y las etiquetas de la SRA de referencia).
- Una declaración que confirme que el FPP (incluidos, entre otros, la composición/fórmula, la concentración, la fabricación, las especificaciones, el empaque, la información del producto) será, en todos los aspectos, igual al producto aprobado por la SRA de referencia.
- Una muestra del producto.

El comprador puede cotejar la información presentada con los sitios web correspondientes de la NMRA:

- FDA de EE. UU.: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Autoridades reguladoras de la UE: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en)
- Swissmedic: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/services/authorized-medicines/human-and-veterinary-medicines.html>
- Health Canada: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>
- TGA, Australia: <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

## Recursos confiables

Los siguientes fabricantes de gentamicina inyectable están enumerados en la UNICEF como fuentes aprobadas de adquisición<sup>3</sup>:

- Gland Pharma Ltd, India
- Intas Pharmaceuticals Ltd, India

Se recomienda verificar la información actualizada en el sitio web de la UNICEF al momento de la adquisición.

---

<sup>3</sup> Disponible en [https://www.unicef.org/supply/index\\_27009.html](https://www.unicef.org/supply/index_27009.html)

## Productos relacionados

Otras fórmulas de gentamicina del mercado incluyen las siguientes:

- Solución inyectable de gentamicina 1 mg/ml
- Solución de gentamicina 3 mg/ml para infusión
- Gotas para los ojos/el oído 0,3 % p/v
- Solución inyectable de gentamicina 5 mg/ml intratecal
- Implantes: cada uno consiste en 10, 30 y 60 perlas (cada perla contiene 7,5 mg de sulfato de gentamicina)

Es importante tener en cuenta que la EML de la OMS recomienda la gentamicina inyectable 10 mg/ml y 40 mg/ml (como sulfato) en viales de 2 ml para el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria (grave), la desnutrición aguda grave complicada, y la septicemia en neonatos y niños. Por lo tanto, la agencia de adquisiciones debe enfocarse en la adquisición de esas presentaciones de conformidad con la EML de la OMS.

## ALMACENAMIENTO, ESTABILIDAD Y DEGRADACIÓN



La gentamicina inyectable es estable a temperatura ambiente y no requiere cadena de frío.

Vida útil: de 2 a 4 años, según el fabricante. Se recomienda revisar la etiqueta del producto antes de usar.

Condiciones de almacenamiento: no almacenar a más de 25 °C. No refrigerar ni congelar. Proteger de la luz

La vida útil y las condiciones de almacenamiento de cada producto aprobado por una SRA se encuentran en la Tabla G-I.

## ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO



El producto debe cumplir con las especificaciones de la farmacopea, como las de la Farmacopea de EE. UU. y la Farmacopea Británica, dependiendo de la política de control de calidad de la agencia de adquisiciones, o el equivalente correspondiente. Los parámetros de prueba y los criterios de aceptación de las dos farmacopeas son similares, excepto los límites del ensayo y la composición del sulfato de gentamicina (requerido solo en la BP).

Tabla G-2. Especificaciones de la gentamicina en la Farmacopea de EE. UU.

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Apariencia	Solución clara incolora, libre de material particulado visible	Inspección visual
Identificación (TLC)	Las intensidades y los valores de R <sub>f</sub> de los tres puntos principales obtenidos de la solución de prueba corresponden a los obtenidos de la solución estándar.	USP<621>
pH	3,0–5,5	USP<791>
Ensayo	90,0 %–125,0 %	USP<81>
Endotoxinas bacterianas	No más de 0,71 unidades de endotoxina/mg de gentamicina, según la USP	USP<85>
Material particulado	Cumple con los requisitos de inyecciones de poco volumen	USP<788>
Volumen extraíble	Cumple	USP<1>
Esterilidad	Estéril	USP<71>

Tabla G-3. Especificaciones de la gentamicina en la Farmacopea Británica

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Apariencia	Solución clara incolora, libre de material particulado visible	Inspección visual
Identificación a) TLC	Los tres puntos principales del cromatograma obtenidos con la solución (1) corresponden a los tres puntos principales del cromatograma obtenidos con la solución (2).	Apéndice III A
Identificación b) Cromatografía líquida	Los tiempos de retención de los cuatro picos principales en el cromatograma obtenido de la solución (1) corresponde a los de los cuatro picos principales en el cromatograma obtenido de la solución (2).	Apéndice III D
Ph	3,0–5,5	Apéndice V L
Ensayo	La precisión del ensayo es tal que los límites de error fiduciaros son no menos del 95 % y no más del 105 % de la potencia estimada. Calcule el contenido de gentamicina de la inyección teniendo en cuenta que cada IU de 1000 equivale a 1 mg de gentamicina. El límite de error fiduciario superior es no menos del	Apéndice XI V

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
	97,0 % y el límite de error fiduciario inferior es no más del 110,0 % del contenido declarado.	
Composición del sulfato de gentamicina (cromatografía líquida)	Las proporciones están dentro de los siguientes límites: C1 25,0–50,0 % C1a' 10,0–35,0 % C2 más C2a' 25,0–55,0 %	Apéndice III D
Endotoxinas bacterianas	Por debajo de 7,1 IU por ml	Apéndice XI C
Esterilidad	Estéril	Ph.Eur. 2.6.1
Volumen extraíble	Cumple	Ph.Eur. 2.9.17
Material particulado	Cumple	Ph.Eur. 2.9.19



## PARTE I: DATOS CLÍNICOS

### Indicaciones terapéuticas

La gentamicina es un tratamiento de primera línea para la neumonía extrahospitalaria (grave), la desnutrición aguda grave complicada, y la septicemia en neonatos y niños.

La gentamicina inyectable también se indica en infecciones del tracto urinario, infecciones torácicas, bacteriemia, septicemia, infecciones neonatales graves y otras infecciones sistémicas debido a organismos sensibles.

### Posología, método y duración de la administración

#### Neumonía<sup>1</sup>

##### *Neumonía neonatal*

- 2,5 mg/kg IV cada 8 horas (neonatos <7 días: 2,5 mg/kg IV cada 12 horas) en combinación con amoxicilina 30 mg/kg IV cada 12 horas por un total de al menos 5 días

##### *Neumonía por Staphylococcus aureus en niños de 2 meses a 5 años*

- 7,5 mg/kg IV en 1 a 3 dosis divididas diarias, junto con cloxacilina 25–50 mg/kg (máximo 2 g) vía oral cada 6 horas por al menos 3 semanas

##### *Neumonía en adultos y niños >5 años*

- Pacientes hospitalizados
  - Adultos: de 5 a 7 mg/kg IV diarios en dosis divididas, junto con bencilpenicilina 2 millones IU, IV o IM cada 4 a 6 horas, por 7 días
  - Niños >5 años: 7,5 mg/kg IV en 1 a 3 dosis divididas diarias, junto con bencilpenicilina 50 000–100 000 IU/kg (máximo 2 millones IU), IV o IM cada 4 a 6 horas, por 7 días
- Los pacientes con *neumonía atípica* deben tomar además eritromicina 1 g (niños: 10 mg/kg; máximo 1 g) IV cada 6 horas, por 14 días

---

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. 2001. *WHO Model Prescribing Information: Drugs used in Bacterial Infections*. Ginebra: OMS. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5406e/16.19.html#Js5406e.16.19>.

*Neumonía nosocomial*

- Adultos: de 5 a 7 mg/kg IV diarios en dosis divididas por 7 días, complementado con cloxacilina 1–2 g IV cada 6 horas o ceftazidima 1 g IV cada 8 horas
- Niños: 7,5 mg/kg IV en 1 a 3 dosis divididas diarias por 7 días, complementado con cloxacilina 50 mg/kg (máximo 2 g) IV cada 6 horas o ceftazidima 25 mg/kg (máximo 1 g) IV cada 8 horas
- En los hospitales con un predominio alto de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, se debe agregar vancomicina 1 g (niños: 20 mg/kg; máximo 1 g) IV cada 12 horas por 10 a 14 días a los regímenes anteriores

**Septicemia neonatal<sup>2</sup>**

La gentamicina se administra por inyección IV o IM. La dosificación de gentamicina se calcula según el peso del paciente para asegurar la obtención de las concentraciones en suero adecuadas para la seguridad y la eficacia del producto. La gentamicina tiene un marco de tratamiento estrecho y el mal uso puede provocar toxicidad en los oídos, los riñones y el sistema neurológico. El rango de dosis recomendado para el tratamiento de neonatos es un total de 7,5 mg/kg/día, con una a tres dosis por día, por siete a diez días. A continuación, se resumen las escalas de pesos recomendadas por la OMS de gentamicina para el tratamiento de pacientes hospitalizados.

Gentamicina recomendada por la OMS para el tratamiento de pacientes hospitalizados  
(Todas las dosis se deben extraer de una concentración de 10 mg/ml)

PESO DE LOS NIÑOS	PESO DE NACIMIENTO BAJO, PRIMERA SEMANA DE VIDA (3 MG/KG IM O IV UNA VEZ AL DÍA)	PESO DE NACIMIENTO NORMAL, PRIMERA SEMANA DE VIDA (5 MG/KG IM O IV UNA VEZ AL DÍA)	SEMANAS 2 A 4 DE VIDA (7,5 MG/KG IM O IV UNA VEZ AL DÍA)
1 ≤1,5 kg	0,3–0,5 ml	—	0,75–1,1 ml
1,5 ≤2 kg	0,5–0,6 ml	—	1,1–1,5 ml
2 ≤2,5 kg	0,6–0,75 ml	—	1,5–1,8 ml
2,5 ≤3 kg	—	1,25–1,5 ml	1,8–2,2 ml
3 ≤3,5 kg	—	1,5–1,75 ml	2,2–2,6 ml
3,5 ≤4 kg	—	1,75–2,0 ml	2,6–3,0 ml
4 ≤4,5 kg	—	2,0–2,25 ml	2,0–3,3 ml

<sup>2</sup> PATH. 2015. *Gentamicin for Treatment of Neonatal Sepsis: A Landscape of Formulation, Packaging, and Delivery Alternatives*. Disponible en <https://path.org/resources/gentamicin-for-treatment-of-neonatal-sepsis-landscape-of-formulation-packaging-and-delivery-alternatives/>

## Otras infecciones

### *Adultos*

- Infecciones graves: si la función renal no está deteriorada, 5 mg/kg/día en dosis divididas en intervalos de 6 a 8 horas. La dosis diaria total se debe aumentar o disminuir según las indicaciones clínicas.
- Infecciones sistémicas: si la función renal no está deteriorada, 3–5 mg/kg/día en dosis divididas según la gravedad de la infección, y ajustes de acuerdo con la respuesta clínica y el peso corporal.
- Infecciones del tracto urinario: igual que para “Infecciones sistémicas”. Si la función renal no está deteriorada, se pueden utilizar 160 mg una vez al día.

### *Pacientes pediátricos*

- La dosis diaria recomendada en niños mayores de 1 año y adolescentes con función renal normal es de 3 a 6 mg/kg de peso corporal por día en 1 (recomendado) hasta 2 dosis únicas.
- La dosis diaria en niños después del primer mes de vida es de 4,5 a 7,5 mg/kg de peso corporal por día en 1 (recomendado) hasta 2 dosis únicas.
- La dosis diaria en neonatos y prematuros (de 0 a 4 semanas) es de 4 a 7 mg/kg de peso corporal por día. Debido a la vida media más prolongada, a los recién nacidos se les administra la dosis diaria requerida en una dosis única.

### *Ancianos*

- Hay evidencia de que los ancianos pueden ser más susceptibles a la toxicidad de los aminoglucósidos, ya sea secundaria al deterioro previo del octavo nervio o la disfunción renal límite. En consecuencia, la terapia se debe controlar de cerca mediante la determinación frecuente de los niveles de gentamicina en suero, la evaluación de la función renal y los signos de ototoxicidad.

### *Insuficiencia renal*

- En el caso de deterioro de la función renal, la dosis diaria recomendada se debe disminuir y ajustar de acuerdo con la función renal.
- La gentamicina se expulsa por filtración glomerular simple; por lo tanto, se necesita una dosis reducida cuando la función renal está deteriorada.

## Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la gentamicina o a cualquiera de los excipientes, embarazo y miastenia grave.

## Advertencias y precauciones especiales para el uso

Para evitar eventos adversos, se recomienda el control continuo (antes, durante y después) de la función renal (creatinina en suero, depuración de la creatinina), el control de la función del vestíbulo y la cóclea, y de los parámetros hepáticos y de laboratorio.

Se ha registrado la ototoxicidad después del uso de gentamicina. Los grupos en riesgo especial incluyen pacientes con deterioro de la función renal, niños y posiblemente los ancianos. En consecuencia, se deben controlar las funciones renal, auditiva y vestibular en estos pacientes y se deben determinar los niveles en suero para evitar concentraciones pico superiores a 10 mg/l y depresiones inferiores a 2 mg/l al administrar gentamicina dos veces al día y 1 mg/l para una dosis una vez al día. Debido a que hay evidencia de que el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad está relacionado con el nivel total de exposición, la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible mientras sea compatible con la recuperación clínica. En algunos pacientes con deterioro de la función renal, ha habido un aumento transitorio del nitrógeno ureico en sangre, el cual por lo general se ha revertido a un nivel normal durante o después del final del tratamiento. Es importante ajustar la frecuencia de la dosis de acuerdo con el grado de la función renal.

La gentamicina se debe utilizar durante el embarazo solo si el médico lo considera esencial (vea la sección 1.6 de este anexo, “Embarazo y lactancia”).

La gentamicina se debe utilizar con cuidado en afecciones caracterizadas por la debilidad muscular.

En casos de obesidad importante, se deben controlar de cerca las concentraciones de gentamicina y se debe considerar una reducción de la dosis.

## Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Se debe evitar la administración simultánea de gentamicina y otros fármacos potencialmente ototóxicos o nefrotóxicos. Se cree que los diuréticos potentes como el ácido etacrínico y la furosemida aumentan el riesgo de ototoxicidad, y la anfotericina B, la ciplastina y la ciclosporina pueden fomentar la nefrotoxicidad.

También es posible que la potencial nefrotoxicidad de las cefalosporinas, y en particular de la cefaloridina, aumente en presencia de la gentamicina. Por consecuencia, si se utiliza esta combinación, se aconseja el control de la función renal.

Se han informado el bloqueo neuromuscular y la parálisis respiratoria como consecuencia de la administración de aminoglucósidos a pacientes que han tomado relajantes musculares del tipo curare durante la anestesia.

Es posible que la indometacina aumente las concentraciones de gentamicina en plasma en neonatos.

El uso simultáneo de anticoagulantes orales puede aumentar el efecto de hipotrombinemia.

El uso simultáneo de biofosfatos puede aumentar el riesgo de hipocalcemia.

El uso simultáneo de toxina botulínica y gentamicina puede aumentar el riesgo de toxicidad debido a un bloqueo neuromuscular.

Se puede producir un efecto antagónico con la administración simultánea de gentamicina y neostigmina o piridostigmina.

### Embarazo y lactancia

No hay casos comprobados de daño intrauterino causado por la gentamicina. Sin embargo, como en el caso de la mayoría de los fármacos que cruzan la placenta, el uso en el embarazo se debe considerar solo en situaciones con riesgo de vida en los que los beneficios esperados superen los posibles riesgos. En ausencia de inflamación gastrointestinal, hay pocas probabilidades de que la cantidad de gentamicina ingerida de la leche resulte en niveles altos en sangre en bebés lactantes.

### Efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas

Se desconoce.

## Efectos no deseados

Los efectos secundarios incluyen daño vestibular o pérdida de la audición, particularmente después de la exposición a fármacos ototóxicos o en presencia de disfunción renal. En algunos casos, se producen nefrotoxicidad (por lo general, reversible) e insuficiencia renal aguda, hipersensibilidad, anemia, trastornos de la sangre, púrpura, estomatitis, convulsiones y efectos en la función hepática.

Rara vez se han informado hipomagnesia en la terapia prolongada y colitis asociada con los antibióticos.

También se han informado náuseas, vómitos y erupciones.

Se ha informado neurotoxicidad, incluidos la encefalopatía, la confusión, el letargo, la depresión mental y las alucinaciones en relación con la terapia con gentamicina, pero es extremadamente raro.

Neuropatía periférica: frecuencia desconocida.

## Sobredosis

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal ayudarán a la eliminación del contenido en sangre, pero la primera probablemente sea más eficaz. Se han utilizado sales de calcio vía intravenosa para contrarrestar el bloqueo neuromuscular provocado por la gentamicina.

## PARTE 2: CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL CONTROL DE CALIDAD

La información presente en este anexo tiene el fin de ayudar a las agencias de adquisición que planean realizar una precalificación completa de los productos de gentamicina inyectable. Al evaluar toda la documentación de calidad/CMC, los asesores deben considerar la siguiente información particular sobre la gentamicina inyectable.

### API

La gentamicina no está incluida en el PQP de la OMS. Por lo tanto, no existe un API de la gentamicina precalificado por la OMS.

Solo dos fabricantes del API del sulfato de gentamicina han obtenido el certificado de aptitud para las monografías de la Farmacopea Europea (CEP), en el que se confirma la calidad adecuada para el uso en productos medicinales.

Fabricantes del API de la gentamicina con certificado CEP

SUSTANCIA	TITULAR DEL CERTIFICADO	NÚMERO DE CERTIFICADO	FECHA DE EMISIÓN	TIPO
Sulfato de gentamicina (número de monografía 331)	LEK Pharmaceuticals D.D. SI 1526 Ljubljana, Eslovenia	R1-CEP 2005- 121-Rev. 01	03/02/2016	Química
Sulfato de gentamicina (número de monografía 331)	Fujian Fukang Pharmaceutical Co, Ltd, CN 350 002 Fuzhou, China	R1-CEP 1998- 155-Rev. 08	20/10/2017	Química

Otros fabricantes del API de la gentamicina deben presentar evidencia de cumplimiento con las GMP y la documentación de calidad del API en consonancia con las pautas de la OMS<sup>3</sup>.

El API de la gentamicina debe cumplir con las especificaciones de la Farmacopea Internacional, la Farmacopea Europea y la Farmacopea de EE. UU., dependiendo de la política de control de calidad de la agencia de adquisiciones, o el equivalente correspondiente.

<sup>3</sup> Organización Mundial de la Salud. 2012. "Guidelines on Submission of Documentation for a Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Product for WHO Prequalification: Quality Part". Anexo 4 en: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Informe 46. Serie de informes técnicos de la OMS, n.º 970. Ginebra: OMS.

## Excipientes

Los excipientes típicos de la gentamicina inyectable incluyen cloruro de sodio, agua para inyecciones, y ácido sulfúrico e hidróxido de sodio para ajuste del pH. No hay problemas especiales con los excipientes. No se utiliza ningún excipiente con el riesgo de transmitir TSE/BSE.

La calidad de todos los excipientes debe cumplir con las farmacopeas reconocidas (Farmacopea Internacional, Farmacopea Europea/Británica o Farmacopea de EE. UU.).

Algunas fórmulas pueden contener metilparabeno y poliparabeno como conservantes cuando el producto tiene como fin el uso de múltiples dosis. Cuando el metilparabeno y el poliparabeno se incluyen en la fórmula de conservantes antimicrobianos, los ensayos (contenidos conservantes) deben incluirse en las especificaciones de la FPP. Si el límite inferior de los criterios de aceptación propuestos para el ensayo de parabenos es inferior al 90 %, se debe establecer su efectividad mediante estudios adecuados (por ejemplo, los capítulos generales sobre conservantes antimicrobianos de la USP o la Farmacopea Europea) con un lote del FPP que contenga una concentración de metilparabeno y poliparabeno que corresponda con el criterio de aceptación más bajo.

Cuando se introduce metabisulfito sódico en la fórmula como antioxidante, la efectividad de la concentración propuesta debe estar justificada y verificada a través de los estudios correspondientes.

## Proceso de fabricación

La gentamicina inyectable es un producto de fabricación simple, pero el principal problema de calidad es el proceso de esterilización junto con la esterilidad de la instalación donde se fabrica.

El proceso de fabricación de la gentamicina inyectable es un proceso estándar, realizado en las condiciones asépticas adecuadas, incluidos los pasos de preparación de la solución con el ajuste del pH, la filtración estéril y la filtración previa, y el llenado y el sellado de las ampollas. Se deben definir parámetros de operación satisfactorios y controles durante el proceso en cada etapa de la fabricación.

Los filtros utilizados en la filtración estéril se deben validar con respecto al tamaño de los poros, la compatibilidad con el producto, la ausencia de extraíbles y la falta de absorción del API o alguno de los componentes. Los espacios vacíos de los viales se deben reemplazar con nitrógeno durante el proceso de llenado para prevenir la oxidación del API.

Se debe presentar un protocolo de validación del proceso de fabricación de los tres primeros lotes a escala de producción. Además, se deben presentar informes de validación del proceso realizados para los procesos estériles de tres ciclos/tiradas. Si el fabricante ya fabrica lotes a escala de producción, se debe enviar toda la información de validación de al menos tres (3) lotes a escala de producción consecutivos.

## Empaque

Se debe usar un vial de vidrio neutro tipo I.

Se debe demostrar la aptitud del contenedor, incluidas las siguientes propiedades:

### Seguridad

- Los viales de vidrio deben cumplir con los requisitos de un compendio, como USP<660> y USP<1660>.
- Los tapones de goma deben cumplir con los requisitos de un compendio, como USP<381> y USP<87>/<88>. Se debe proporcionar la composición del tapón de goma junto con una declaración del proveedor de que el material no contiene 2-mercaptobenzotiazol (2-MCBT) y nitrosaminas.
- El lavado y la esterilización/despirogenización deben estar respaldados por los datos de validación del proceso, si corresponde.

### Protección

- Se debe demostrar la integridad del contenedor con respecto a la contaminación microbiana mediante la prueba de penetración microbiana o penetración de tinte, u otros métodos:
  - prueba única informada como parte del desarrollo del producto;
  - Pruebas de pérdidas de rutina realizadas como parte de la fabricación del producto

### Compatibilidad

- Se deben proporcionar datos de los extraíbles/lixiviables de los tapones de goma.
- Se deben presentar datos acelerados y de estabilidad a largo plazo de los viales almacenados en la orientación opuesta para respaldar mejor la ausencia de lixiviables, así como la sorción.
- Si corresponde, es posible que también se deba demostrar la compatibilidad del FPP con los diluyentes (como la dextrosa inyectable 5 % o el cloruro de sodio 0,9 %, según las instrucciones de la etiqueta) con respecto al rango de dilución propuesto (etiqueta) en los contenedores especificados.

## Requisitos de bioequivalencia

Se puede solicitar una bioexención en conformidad con la Serie de informes técnicos de la OMS, n.º 992., en donde se indica que no se requiere un estudio de bioequivalencia cuando el producto se administrará de forma parenteral (por ej., por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular) como una solución acuosa que contiene el mismo API, en la misma concentración molar que el producto comparador, y con los mismos excipientes, o similares, en concentraciones comparables con las del producto comparador.

Los productos comparadores adecuados son el Cidomycin® (solución inyectable de gentamicina inyectable 80 mg/2 ml, 40 mg/ml, Sanofi-Aventis), sulfato de gentamicina inyectable 10 mg/ml, 40 mg/ml (Fresenius Kabi, EE. UU.), y sulfato de gentamicina inyectable 10 mg/ml, 40 mg/ml (Hospira, EE. UU.). La composición del producto propuesto debe ser la misma que la del producto comparador.





# DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA 7,1 %

SOLUCIÓN O GEL

## INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

La clorhexidina (digluconato o gluconato)<sup>1</sup> es un antiséptico de amplio espectro. Se ha utilizado mucho en una variedad de aplicaciones, incluidos el cuidado de heridas, el lavado de manos, la ducha corporal prequirúrgica, la higiene oral y la desinfección general.

La OMS ha reconocido a la clorhexidina como un antimicrobiano adecuado para el uso neonatal. Según las pautas de la OMS sobre el cuidado del cordón umbilical, se recomienda la aplicación diaria de clorhexidina (solución acuosa o gel de digluconato de clorhexidina 7,1 %, que entrega 4 % de clorhexidina libre) en el muñón del cordón umbilical durante la primera semana de vida en bebés nacidos en el hogar, en entornos con alta mortalidad neonatal (30 o más muertes neonatales por cada 1000 niños nacidos con vida). Se recomienda el cuidado higiénico, en seco del cordón para bebés nacidos en instalaciones de salud y en el hogar en entornos de baja mortalidad neonatal. El uso de clorhexidina en entornos de baja mortalidad neonatal no reduce la tasa de mortalidad neonatal de manera significativa, pero se puede considerar solo para reemplazar la aplicación de una sustancia tradicional nociva, como el estiércol vacuno, en el muñón del cordón.

La Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Básicos para la Supervivencia de Mujeres y Niños identifica a la clorhexidina como uno de los 13 productos para la supervivencia de mujeres y niños. Está comprobado que la presentación en gel de digluconato de clorhexidina 7,1 % es tan efectiva como la presentación en solución. La clorhexidina, en gel y en solución, está incluida en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS en la sección de Medicamentos Específicos para el Cuidado

---

<sup>1</sup> Es común utilizar *gluconato de clorhexidina* y *digluconato de clorhexidina* de forma indistinta para referirse a la solución de clorhexidina. El *digluconato de clorhexidina* se utiliza en la Farmacopea Europea y la Farmacopea Internacional, y el *gluconato de clorhexidina* se utiliza en la Farmacopea de EE. UU. En este documento, se utiliza *digluconato de clorhexidina* para lograr precisión y consistencia.

Digluconato de clorhexidina 7,1 %

Neonatal. Esta es una concentración más alta que el digluconato de clorhexidina 5 % (entrega de clorhexidina 2,8 %) enumerado en la EML como antiséptico.

Este documento se enfoca en la presentación utilizada para el cuidado del cordón umbilical de acuerdo con la EMLc de la OMS, que es gel o solución de digluconato de clorhexidina 7,1 %, que entrega clorhexidina 4 %.

## CONSIDERACIONES CLAVE EN LA ADQUISICIÓN

- 1.** Adquiera solo solución o gel de digluconato de clorhexidina 7,1 % para el cuidado del cordón umbilical, producidos por fabricantes farmacéuticos que cumplan con las cGMP. La solución o el gel de digluconato de clorhexidina 7,1 % para el cuidado del cordón umbilical se considera un medicamento por la inclusión en la EML de la OMS y, por lo tanto, la adquisición se debe basar en la calidad del producto.
- 2.** La clorhexidina que se adquiere para el cuidado del cordón umbilical debe prepararse específicamente como medicamento tópico, el cual difiere en potencia con otros productos farmacéuticos y no farmacéuticos que contienen digluconato de clorhexidina, como los antisépticos prequirúrgicos y orales, los desinfectantes superficiales y los desinfectantes de manos.
- 3.** Los compradores deben enfocarse en la calidad del producto para asegurar la seguridad del paciente.

## CONSIDERACIONES CLAVE SOBRE LA CALIDAD

### Especificaciones del producto

Los productos de solución o gel de digluconato de clorhexidina 7,1 % para el cuidado del cordón umbilical deben cumplir con las especificaciones de calidad detalladas en la Sección 4.

La clorhexidina para el cuidado del cordón umbilical se debe adquirir en una concentración de digluconato de clorhexidina 7,1 % que entrega clorhexidina libre 4 %. Existe la confusión frecuente con respecto a las concentraciones del digluconato de clorhexidina en comparación con la clorhexidina libre. La conversión entre ellas se detalla en la siguiente tabla. Es importante tener en cuenta que la EML de la OMS también incluye digluconato de clorhexidina 5 % como un antiséptico, el cual entrega solo clorhexidina libre 2,8 %, un nivel más bajo que el recomendado para el cuidado del cordón umbilical. Los compradores deben conocer la diferencia entre el digluconato de clorhexidina y la clorhexidina libre y no confundirse con que el “digluconato de clorhexidina 5 %” enumerado en la EML como antiséptico es más alto o más eficaz que la clorhexidina libre 4 %.

<b>DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA</b>	<b>EQUIVALENTE A CLORHEXIDINA LIBRE</b>	<b>NOTAS</b>
20,0 %	11,3 %	<p>El digluconato de clorhexidina 20,0 % entregará clorhexidina libre 11,3 %.</p> <p>El digluconato de clorhexidina 20 % es la concentración del API utilizada para la fabricación de la solución y el gel tópicos de clorhexidina.</p>
7,1 %	4,0 %	<p>El digluconato de clorhexidina 7,1 % entregará clorhexidina libre 4,0 %.</p> <p>El digluconato de clorhexidina 7,1 % es la concentración del FPP enumerada en la EML para el cuidado del cordón umbilical.</p>
5,0 %	2,8 %	<p>El digluconato de clorhexidina 5,0 % entregará clorhexidina libre 2,8 %.</p> <p>El digluconato de clorhexidina 5,0 % es la concentración del FPP enumerada en la EML como antiséptico.</p>

Se deben adquirir solo dos formas de dosificación de digluconato de clorhexidina 7,1 %: solución o gel. La solución y el gel son igualmente efectivos para el cuidado del cordón umbilical. La selección de la forma de dosificación (solución o gel) dependerá de lo siguiente: qué forma sea más aceptable para las madres, los cuidadores, los proveedores experimentados y otras personas que vayan a usar el producto; la disponibilidad del producto (por ej., facilidad de producción/importación y continuidad del suministro); y una evaluación de los contenedores primarios de la forma de dosificación seleccionada.

El digluconato de clorhexidina puede estar disponible en otras concentraciones y formas de dosificación, como crema o loción. Sin embargo, es posible que el cuerpo humano absorba el gluconato de clorhexidina de estas formas de dosificación de manera distinta que de las formas en solución o gel. Además, la vida útil y la compatibilidad con otros ingredientes se pueden ver afectadas adversamente por el cambio de la forma de dosificación.

Adquiera solo una fórmula de digluconato de clorhexidina 7,1 % que no contenga alcohol. El uso de alcohol puede producir dolor o sensación de ardor en los recién nacidos. Además, los productos de aplicación tópica que contienen alcohol etanol pueden provocar toxicidad percutánea en el recién nacido. Los compradores deben pedirle al proveedor/fabricante del producto una lista de ingredientes inactivos para asegurarse de que el producto no contiene alcohol.

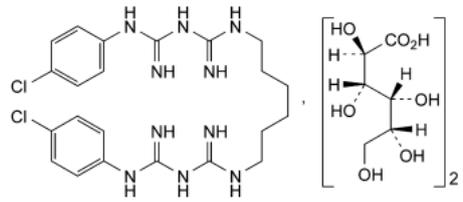
## Empaque y etiquetado

Debido a que la luz solar tiene un efecto adverso en la estabilidad del gluconato de clorhexidina, se deben evitar los contenedores primarios transparentes.

Se puede encontrar información adicional sobre el empaque y el etiquetado en el anexo.

## Almacenamiento, transporte y distribución

Puede encontrar información adicional sobre los requisitos de almacenamiento en la sección “Almacenamiento, estabilidad y degradación”.

<b>Nombre del producto medicinal</b>	Solución o gel de digluconato de clorhexidina 7,1 % para el cuidado del cordón umbilical.
<b>Nombre químico</b>	Digluconato de clorhexidina; 1,1'-(hexametileno)bis[5-(4-clorofenil)biguanida] di-d-gluconato, 1,1'-(hexano-1,6-diol)bis[5-(4-clorofenil)biguanida] di-d-gluconato
<b>Estructura química</b>	<p><math>C_{34}H_{54}Cl_2N_{10}O_{14}</math>  <math>C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}, 2C_6H_{12}O_7</math></p> 
<b>Forma farmacéutica</b>	Solución tópica: líquido claro, incoloro o amarillo pálido Gel tópico: gel translúcido incoloro o amarillo
<b>Composición cualitativa y cuantitativa</b>	<p><b>Solución</b></p> <p>La solución típica de digluconato de clorhexidina es una solución de “digluconato de clorhexidina” en un vehículo adecuado. Contiene digluconato de clorhexidina 7,1 % (equivalente a clorhexidina 4 %).</p> <p>Cada 100 ml, contiene digluconato de clorhexidina 7,1 % equivalente a clorhexidina 4 g.</p> <p>Lista de excipientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agua purificada</li> <li>- Hidróxido de sodio</li> <li>- Cloruro de benzalconio</li> </ul> <p><b>Gel</b></p> <p>El gel tópico de digluconato de clorhexidina es una solución de digluconato de clorhexidina en una base soluble en agua apta. Contiene digluconato de</p>

### **Empaque y presentación**

clorhexidina 7,1 % (equivalente a clorhexidina 4 %).

Cada bolsa contiene una dosis de 3 g que incluye 213 mg de digluconato de clorhexidina equivalente a clorhexidina 120 mg.

Lista de excipientes<sup>2</sup>:

- Agua purificada
- Trihidrato de acetato de sodio
- Goma guar

La EML de la OMS incluye dos presentaciones para el cuidado del cordón umbilical: solución o gel de digluconato de clorhexidina 7,1 %, que entregan clorhexidina 4 %.

La solución de digluconato de clorhexidina 7,1 % se empaqueta en una botella de plástico con boquilla o gotero.

El gel de digluconato de clorhexidina 7,1 % se empaqueta en bolsas de papel de aluminio o tubos de aluminio.

## **SUMINISTRO**



En general, los productos precalificados por el PQP de la OMS o aprobados por una SRA se consideran de calidad asegurada y su adquisición es altamente recomendada. A falta de productos precalificados por la OMS, aprobados por la SRA o recomendados por el ERP, se puede considerar la adquisición de otros medicamentos de fuentes confiables, como fabricantes aprobados por los organismos de la ONU. De otro modo, la agencia de adquisiciones puede realizar su propio control de calidad, como se describe en el Módulo II.

### **Productos precalificados por la OMS**

El digluconato de clorhexidina 7,1 % para el cuidado del cordón umbilical no está incluido en el PQP de la OMS. Por lo tanto, no hay productos precalificados por la OMS disponibles.

### **Productos aprobados por una SRA**

Hasta febrero de 2018, hay solo un producto aprobado por una SRA de digluconato de clorhexidina 7,1 % para el cuidado del cordón umbilical, como se muestra en la siguiente tabla.

---

<sup>2</sup> Basada en la fórmula de un producto innovador, Umbipro®.

Tabla CD-1. Digluconato de clorhexidina 7,1 % en gel aprobado por una SRA

SRA	NOMBRE DEL PRODUCTO	TITULAR DE LA OPINIÓN CIENTÍFICA*	NÚMERO DE REGISTRO	EMPAQUE Y PRESENTACIÓN
Agencia Europea de Medicamentos	Umbipro® gel 7,1 % p/p	GlaxoSmithKline Trading Services Currabinny, Cork Irlanda	EMEA/H/W/0037 99	3 g en una bolsa de papel de aluminio; tamaños de paquete de una sola bolsa o un cartón de 7 bolsas.

*\*Umbipro® recibió una opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) para la prevención de la onfalitis (infección del cordón umbilical) en los niños recién nacidos. Esta solicitud se presentó y se revisó bajo el Artículo 58 de la Regulación (EC) N.º 726/2004, una vía ofrecida por la EMA en cooperación con la OMS para los productos exclusivamente destinados a los mercados fuera de la Unión Europea.*

El digluconato de clorhexidina 7,1 % para el producto de cuidado del cordón umbilical se ha desarrollado para el uso en entornos de bajos recursos en los que la carga de enfermedades es alta. Por lo tanto, el producto no tiene aprobación regulatoria de otras SRA porque no está destinado al uso en entornos de altos recursos. Se debe tener en cuenta que puede haber otros productos de clorhexidina aprobados por las SRA, pero pueden presentarse en diferentes formas de dosificación y concentraciones que no se indican para el cuidado del cordón umbilical.

Se debe tener en cuenta que la lista de productos aprobados por la SRA proporcionada anteriormente no es exhaustiva. La lista puede cambiar con el tiempo. Cuando un fabricante declara que su producto está aprobado por una SRA, debe proporcionar la siguiente información/los siguientes documentos para verificar la aprobación de la SRA:

- Una copia de la autorización de comercialización emitida por la SRA de referencia.
- La información del producto aprobado (por ejemplo, el resumen de las características del producto, el folleto informativo para el paciente y las etiquetas de la SRA de referencia).
- Una declaración que confirme que el FPP (incluidos, entre otros, composición/fórmula, concentración, fabricación, especificaciones, empaque, información del producto) será, en todos los aspectos, igual al producto aprobado por la SRA mencionada.
- Una muestra del producto.

El comprador puede cotejar la información presentada con los sitios web correspondientes de la NMRA:

- FDA de EE. UU.: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Autoridades reguladoras de la UE:  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en)
- Swissmedic:  
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/services/authorized-medicines/human-and-veterinary-medicines.html>
- Health Canada: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>
- TGA, Australia: <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

## Recursos confiables

La solución o el gel de digluconato de clorhexidina 7,1 % (que entregan clorhexidina 4 %) de los siguientes fabricantes están enumerados en la UNICEF como fuentes aprobadas de adquisición<sup>3</sup>:

- Galentic Pharma (India) Pvt. Ltd, India
- Sirmaxo Chemicals Pvt Ltd, India
- Universal Corporation Ltd, Kenia

Se recomienda verificar la información actualizada en el sitio web de la UNICEF al momento de la adquisición.

## Productos relacionados

Otras fórmulas de clorhexidina que existen en el mercado incluyen las siguientes:

- Solución tópica (líquido, tela, aplicadores de esponja, hisopos) disponible en concentraciones de 2 %, 3,15 %, 4 % y 5 % de gluconato/digluconato de clorhexidina con y sin alcohol isopropílico. Utilizado para la preparación de la piel para cirugías, procedimientos invasivos y líneas centrales para prevenir las infecciones intrahospitalarias.
- Solución para frotar (detergente líquido) disponible en concentraciones de 2 % y 4 % de gluconato/digluconato de clorhexidina con alcohol isopropílico. Utilizado para baño prequirúrgico, limpieza general de la piel para prevenir las infecciones intrahospitalarias, y el lavado y la desinfección de manos para prevenir la propagación de microorganismos.
- Solución de irrigación (clorhexidina y cetrimida) disponible en concentraciones de 2 % y 4 % de gluconato/digluconato de clorhexidina. Utilizada para la irrigación de heridas para prevenir la infección.

---

<sup>3</sup> Disponible en [https://www.unicef.org/supply/index\\_27009.html](https://www.unicef.org/supply/index_27009.html).

- Crema tópica (clorhexidina y cetrimida) disponible en concentraciones de 0,1 % de gluconato/digluconato de clorhexidina con alcohol cetosteárico. Utilizado para la limpieza de heridas (crema de primeros auxilios de venta libre) con el fin de prevenir la infección.
- Paño con concentración de 2 % de gluconato/digluconato de clorhexidina. Utilizado para el baño diario de pacientes en una unidad de cuidados intensivos con el fin de prevenir las infecciones intrahospitalarias.
- Gasa disponible en concentraciones de 0,5 % de acetato de clorhexidina. Utilizado para el vendaje de heridas o quemaduras con el fin de prevenir la infección.
- Vendaje de catéter (almohadilla de gel, almohadilla de goma espuma, vendaje semipermeable transparente) disponible en concentración de 2 % de gluconato/digluconato de clorhexidina. Utilizado para el vendaje de catéter con el fin de prevenir las infecciones intrahospitalarias.
- Gel para manos disponible en concentraciones de 0,5 % y 1 % de gluconato/digluconato de clorhexidina con etanol. Utilizado para la desinfección de manos con el fin de prevenir la propagación de microorganismos.
- Solución dental (enjuague o aerosol bucal) disponible en concentraciones de 0,12 % y 0,2 % de gluconato/digluconato de clorhexidina con etanol. Utilizado para descontaminar la cavidad bucal con el fin de prevenir la neumonía asociada con el ventilador y para el tratamiento de la enfermedad periodontal y la mucositis.
- Solución madre concentrada disponible en concentración de 20 % de gluconato/digluconato de clorhexidina. Utilizada para la preparación de diluciones para enjuague de la piel y desinfección general.

Es importante tener en cuenta que la EML de la OMS recomienda solo la solución o el gel de clorhexidina 7,1 % (digluconato) que entrega clorhexidina 4 % para el cuidado del cordón umbilical con aplicación tópica con el fin de prevenir la infección del cordón o la sepsis, y reducir la mortalidad neonatal. Por lo tanto, se recomienda que la agencia de adquisiciones se enfoque en la adquisición de esas presentaciones en conformidad con la EML de la OMS.

## ALMACENAMIENTO, ESTABILIDAD Y DEGRADACIÓN



Las formas en solución y gel de digluconato de clorhexidina 7,1 % son estables a temperatura ambiente y no requieren cadena de frío.

Vida útil: por lo general, 2 años, según el fabricante. Se recomienda revisar la etiqueta del producto antes de usar.

Condiciones de almacenamiento: almacenar a menos de 30 °C y lejos de la luz solar directa.

La sustancia activa, el digluconato de clorhexidina, se degrada (inevitablemente) mediante hidrólisis con múltiples vías de degradación y genera un rango de impurezas, principalmente 4-cloroanilina (4-CA), la cual ha demostrado ser genotóxica y cancerígena en estudios no

clínicos. Se sabe que la impureza 4-CA (Impureza P en las especificaciones de la Farmacopea Europea de la solución de digluconato de clorhexidina) aumenta con el tiempo y la temperatura, y se ve influida por el pH. El contenido de 4-CA en el producto terminado se puede minimizar a través de las siguientes medidas: control del pH y el nivel de 4-CA en la sustancia activa, selección de excipientes que minimizan la formación de 4-CA; instrucciones sobre las condiciones adecuadas de almacenamiento; y prueba de la calidad del producto terminado en comparación con las especificaciones de un rango de pH en particular y un contenido de 4-CA.

La estabilidad de la sustancia activa es óptima entre 5,5 y 7,0 de pH. El pH de la sustancia activa es importante para el índice de formación de 4-CA, en donde los mecanismos principales de degradación son la formación directa de 4-CA de la clorhexidina en condiciones ácidas y la formación indirecta de 4-CA en condiciones alcalinas. Para minimizar los niveles de 4-CA y otras impurezas relacionadas con el fármaco en el producto final, el pH de la sustancia activa de digluconato de clorhexidina se debe controlar de acuerdo con los requisitos de la Farmacopea Europea; es decir, 5,5 y 7,0.

## ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO



La solución tópica de digluconato de clorhexidina 7,1 % debe cumplir con las especificaciones de las farmacopeas,<sup>4</sup> como las de la Farmacopea Internacional y la Farmacopea de EE. UU., dependiendo de la política de control de calidad de la agencia de adquisiciones, o el equivalente correspondiente. Los parámetros de prueba y los criterios de aceptación de las dos farmacopeas son similares, excepto que los límites de pH son levemente diferentes.

El gel tópico de digluconato de clorhexidina 7,1 % debe cumplir con las especificaciones de las farmacopeas, como las de la Farmacopea Británica y la Farmacopea de EE. UU., dependiendo de la política de control de calidad de la agencia de adquisiciones, o el equivalente correspondiente. Los parámetros de prueba y los criterios de aceptación de las dos farmacopeas son similares, excepto que el ensayo y los límites de impureza son levemente diferentes.

---

<sup>4</sup> El *digluconato de clorhexidina* se utiliza en la Farmacopea Internacional, y el *gluconato de clorhexidina* se utiliza en la Farmacopea Británica y la Farmacopea de EE. UU.

Tabla CD-2. Especificaciones de la solución tópica de digluconato de clorhexidina en la Farmacopea Internacional

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Identificación a) TLC	El punto principal obtenido con la solución (a) corresponde en posición, apariencia e intensidad con el obtenido con la solución (b).	1.14.1 Cromatografía en capa fina
Identificación b) Espectrofotometría	El espectro de absorción de la solución resultante, cuando se observa entre 200 nm y 320 nm, exhibe dos máximos a aproximadamente 231 nm y 255 nm, y dos mínimos a aproximadamente 218 nm y 242 nm.	1.6 Espectrofotometría en las regiones visible y ultravioleta
Identificación c) HPLC	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución (1) corresponde al tiempo de retención del pico debido a la clorhexidina en el cromatograma obtenido con la solución (2).	1.14.4 Cromatografía líquida de alto rendimiento
pH	5,0–7,5	1,13
Ensayo	90,0 %–110,0 %	1.14.4 Cromatografía líquida de alto rendimiento
Impureza P (4-cloroanilina)	En el cromatograma obtenido con la solución (1), el área de cualquier pico que corresponda a 4-cloroanilina no es mayor que el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución (2) (0,05 % [m/m] de 4-cloroanilina en la cantidad de solución de digluconato de clorhexidina utilizada para preparar la solución tópica).	1.14.4 Cromatografía líquida de alto rendimiento

Tabla CD-3. Especificaciones de la solución tópica de digluconato de clorhexidina en la Farmacopea de EE. UU.

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Identificación a) HPLC	El tiempo de retención del pico principal de clorhexidina de la solución de muestra corresponde al de la solución estándar, como se obtuvo en el ensayo.	USP<621>
Identificación b) TLC	El punto principal de la solución de muestra se corresponde en color, tamaño y valor de R <sub>f</sub> con el de la solución estándar.	USP<201>
pH	5,0–7,0	USP<791>
Ensayo	90,0 %–110,0 %	USP<621>
Impurezas (p-cloroanilina)	El área pico de p-cloroanilina de la solución de muestra es NMT el pico de p-cloroanilina de la solución estándar (equivalente a NMY 500 ppm en la porción de solución de digluconato de clorhexidina utilizada para preparar la solución tópica).	USP<621>

Tabla CD-4. Especificaciones del gel tópico de digluconato de clorhexidina en la Farmacopea Británica

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Identificación a) Espectrofotometría	La absorción de luz de la solución resultante, en el rango de 200 nm a 320 nm, exhibe dos máximos a aproximadamente 231 nm y 255 nm, y dos mínimos a aproximadamente 222 nm y 242 nm.	Apéndice II B
Identificación b) Reacción con agua de bromo	Se produce un color amarillo rojizo.	Según la monografía de la BP sobre el gel de gluconato de clorhexidina
Identificación c) HPLC	El cromatograma obtenido con la solución (2) muestra un pico con el mismo tiempo de retención que el pico debido a la clorhexidina en el cromatograma obtenido con la solución (1).	HPLC, Apéndice III D
Ph	5,0–7,0	Apéndice V L
Ensayo	95,0 %–105,0 %	HPLC, Apéndice III D
Impurezas (4-cloroanilina)	No más de 20°ppm	Cromatografía de gas, Apéndice III B

Tabla CD-5. Especificaciones del gel tópico de digluconato de clorhexidina en la Farmacopea de EE. UU.

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Identificación a) UV	El espectro de absorción UV de la solución de muestra exhibe dos máximos a 231 nm y 255 nm, y dos mínimos a 222 nm y 242 nm.	USP<197U>
Identificación b) HPLC	El tiempo de retención del pico principal de la solución de muestra corresponde al de la solución estándar, como se obtuvo en el ensayo.	USP<621>
Identificación c) TLC	El punto principal de la solución de muestra corresponde en color, tamaño y valor de Rf al de la solución estándar.	USP<201>
pH	5,0–7,0	USP<791>
Ensayo	90,0 %–110,0 %	USP<621>
Impurezas (p-cloroanilina)	NMT 0,35 %	USP<621>

### Pruebas adicionales

Solución: el llenado mínimo y los límites microbianos se deben incluir en las especificaciones del producto.

Gel: la viscosidad aparente, el llenado mínimo y los límites microbianos se deben incluir en las especificaciones del producto.

Para el gel empacado en bolsas, se debe considerar la prueba de integridad del sellado como control dentro del proceso.



## PARTE I: DATOS CLÍNICOS

### Indicaciones terapéuticas

La solución o el gel de digluconato de clorhexidina 7,1 % (que entregan clorhexidina 4 %) están indicados para la profilaxis de la onfalitis (infección del cordón umbilical) en niños recién nacidos.

### Posología, método y duración de la administración

#### Posología

La dosis recomendada es una bolsa de 3 g aplicado una vez al día, por 7 días. Los proveedores de atención médica deben tener en cuenta las pautas para el cuidado local del cordón umbilical con respecto a la aplicación de dosis única. La primera aplicación debe hacerse dentro de las primeras 24 horas de vida.

Para los niños nacidos antes de las 32 semanas de gestación (o que pesen menos de 1500 g al momento de nacer), la dosis recomendada es una bolsa de 3 g solo en las primeras 24 horas de vida (vea la sección “Advertencias y precauciones especiales para el uso”).

#### Método de administración

Aplique solución o gel de digluconato de clorhexidina 7,1 % lo más pronto posible dentro de las primeras 24 horas de vida. Limpie el muñón del cordón umbilical y la piel alrededor de la base del muñón con un paño seco antes de aplicar solución o gel de digluconato de clorhexidina 7,1 %. Aplique el contenido necesario de la bolsa para asegurar la cobertura total del cordón umbilical, desde la superficie del corte hasta la base, incluida la piel abdominal circundante. Lávese las manos antes y después de usar.

La solución o el gel de digluconato de clorhexidina 7,1 % no se deben aplicar en combinación con ningún otro producto. No se deben aplicar vendajes oclusivos en el muñón del cordón umbilical, ya que puede aumentar la absorción del producto a través de la dermis.

### Contraindicaciones

Este producto no debe ser manipulado por personas con antecedentes de hipersensibilidad a la clorhexidina o a alguno de los excipientes de esta fórmula.

## Advertencias y precauciones especiales para el uso

Solo para uso externo. No inyectar ni tragar.

Mantener lejos de los ojos y los oídos, y no utilizar en zonas extensas del cuerpo. Si el producto entra en contacto con los ojos, lavar bien de inmediato con agua potable.

Se han informado casos de hipersensibilidad e irritación de la piel después de la administración tópica de la clorhexidina, incluidos reacción alérgica generalizada y choque anafiláctico. No se conoce la prevalencia de la hipersensibilidad a la clorhexidina, pero la literatura disponible sugiere que suele ser muy rara. Se debe interrumpir el uso del producto y buscar atención médica inmediata si se manifiesta algún síntoma que indique una reacción alérgica.

Si se produce irritación o enrojecimiento de la piel, debe buscar asesoramiento médico de inmediato.

El tratamiento con solución o gel de clorhexidina tópicos puede estar asociado con el desarrollo de metahemoglobinemia, mediante la degradación a 4-cloroanilina, aunque no se ha observado en los ensayos clínicos. Es posible que el riesgo aumente en bebés prematuros, específicamente nacidos antes de la semana 32 de gestación o que pesen menos de 1500 g al nacer. El tratamiento se debe interrumpir si se observan síntomas y signos relacionados con la metahemoglobinemia, como la cianosis o la disnea, y se debe pedir asesoramiento médico de inmediato.

El uso de soluciones de clorhexidina, tanto con alcohol o acuosas, para la antisepsia de la piel antes de procedimientos invasivos se ha asociado con quemaduras químicas en neonatos. Según los informes de casos y la literatura publicada disponibles, el riesgo de quemaduras químicas parece ser más alto en bebés prematuros, en especial aquellos nacidos antes de la semana 32 de gestación, y ocurre dentro de las 2 primeras semanas de vida.

## Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se conoce ninguno.

## Embarazo y lactancia

No destinado a esta población de pacientes.

## Efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas

No relevante.

## Efectos no deseados

### Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por clase de órganos y sistemas. A continuación se presentan las reacciones adversas que ocurrieron durante los estudios clínicos o que se informaron de forma espontánea.

Las frecuencias se definieron de la siguiente manera:

- Muy frecuente  $\geq 1/10$
- Frecuente  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$
- Poco frecuente  $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$
- Raro  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$
- Muy raro  $< 1/10\ 000$
- Se desconoce (no se puede estimar de los datos disponibles)

Las reacciones adversas que se muestran a continuación se han asociado con datos posteriores a la comercialización de diferentes fórmulas de clorhexidina comercializadas (solución antiséptica, crema antiséptica y enjuague bucal antiséptico). No hay datos posteriores a la comercialización disponibles para la fórmula en gel 7,1 %.

Trastornos del sistema inmunológico:

- Hipersensibilidad y anafilaxia: frecuencia desconocida.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Reacciones alérgicas de la piel, como eritema e irritación de la piel: frecuencia desconocida.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas más graves a los productos o dispositivos medicinales que contienen clorhexidina son la hipersensibilidad/anafilaxia sistémica; vea la sección “Advertencias especiales y precauciones de uso”. Algunos signos de una reacción de hipersensibilidad incluyen irritación, urticaria, angiodema, dificultad para respirar, colapso o pérdida de la conciencia.

## Sobredosis

No se ha informado.

## PARTE 2: CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL CONTROL DE CALIDAD

La información presente en este anexo tiene el fin de ayudar a las agencias de adquisición que planean realizar una precalificación completa de los productos de clorhexidina. Al evaluar toda la documentación de calidad/CMC, los asesores deben considerar la siguiente información particular sobre la solución o el gel de digluconato de clorhexidina para el cuidado del cordón umbilical.

### API

El API de la solución o el gel de digluconato de clorhexidina 7,1 % para el cuidado del cordón umbilical es una solución de digluconato de clorhexidina al 20 %.

La solución de digluconato de clorhexidina (API) no está incluida en el PQP de la OMS. Por lo tanto, no existe una solución de digluconato de clorhexidina precalificada por la OMS.

Cuatro fabricantes de la solución de digluconato de clorhexidina han obtenido el certificado de aptitud para las monografías de la CEP, en el que se confirma la calidad adecuada para el uso en productos medicinales.

Fabricantes de solución de digluconato de clorhexidina con certificado CEP

SUSTANCIA	TITULAR DEL CERTIFICADO	NÚMERO DE CERTIFICADO	FECHA DE EMISIÓN	TIPO
Solución de digluconato de clorhexidina (monografía número 658)	R.N. Laboratories IN 400 053 Bombay, India	R1-CEP 2006- 171-Rev. 01	30/10/2013	Química
Solución de digluconato de clorhexidina (monografía número 658)	Dishman Biothek Ltd IN 380 009 Ahmedabad, India	R1-CEP 2003- 094-Rev. 03	10/10/2017	Química
Solución de digluconato de clorhexidina (monografía número 658)	Evonik Technochemie GMBH DE 69221 Dossenheim, Alemania	R1-CEP 2001- 343-Rev. 03	08/11/2013	Química

SUSTANCIA	TITULAR DEL CERTIFICADO	NÚMERO DE CERTIFICADO	FECHA DE EMISIÓN	TIPO
Solución de digluconato de clorhexidina (monografía número 658)	Medichem, S.A. ES 08970 Sant Joan Despí, España	R1-CEP 1993-009-Rev. 04	16/02/2016	Química
Solución de digluconato de clorhexidina DCG (monografía número 658)	Medichem, S.A. ES 08970 Sant Joan Despí, España	R0-CEP 2017-128-Rev. 00	08/04/2017	Química

Otros fabricantes de la solución de digluconato de clorhexidina deben presentar evidencia de cumplimiento con las GMP y la documentación de calidad del API en consonancia con las pautas de la OMS.<sup>1</sup>

La solución de digluconato de clorhexidina debe cumplir con las especificaciones de las farmacopeas,<sup>2</sup> como las de la Farmacopea Internacional, la Farmacopea Europea y la Farmacopea de EE. UU., dependiendo de la política de control de calidad de la agencia de adquisiciones, o el equivalente correspondiente.

## Excipientes

Los excipientes típicos de la solución o el gel de digluconato de clorhexidina 7,1 % para el cuidado del cordón umbilical son los siguientes. No hay problemas especiales con respecto a los excipientes.

Excipientes de la solución o del gel de digluconato de clorhexidina 7,1 %

INGREDIENTE	FUNCIÓN
Agua purificada	Medio
Trihidrato de acetato de sodio	Incrementador del pH
Hidróxido de sodio	Ajuste del pH
Goma guar	Agente espesante; incrementador de viscosidad (utilizado para la fórmula en gel)
Cloruro de benzalconio	Conservante (opcional)

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. 2012. "Guidelines on Submission of Documentation for a Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Product for WHO Prequalification: Quality Part". Anexo 4 en: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Informe 46. Serie de informes técnicos de la OMS, n.º 970. Ginebra: OMS.

<sup>2</sup> El digluconato de clorhexidina se utiliza en la Farmacopea Internacional y la Farmacopea Europea, y el gluconato de clorhexidina se utiliza en la Farmacopea de EE. UU.

La calidad de los excipientes debe cumplir con las farmacopeas reconocidas (Farmacopea Internacional, Farmacopea Europea/Británica o Farmacopea de EE. UU.).

El trihidrato de acetato de sodio se utiliza como estabilizador del pH en el producto innovador, ya que demostró estar en el nivel más bajo de impurezas relacionadas con el fármaco.<sup>3</sup> Se debe restringir el uso de sales amortiguadoras para mantener el pH de la solución debido a la incompatibilidad del gluconato de clorhexidina con otros materiales aniónicos, como boratos, fosfatos, acetatos, nitratos y cloruros.

La goma guar es un espesante y estabilizador económico para producir la fórmula en gel. La gran viscosidad alcanzada en bajas concentraciones hace que la goma guar sea un excelente espesante. La otra ventaja de la goma guar es que no es iónica, por lo que es estable en un amplio rango de pH.

La fuente de la goma guar puede impactar en la estabilidad de la sustancia activa. La goma guar puede contener impurezas ácidas como remanente del proceso de extracción/purificación, lo cual puede provocar la degradación de la clorhexidina. Se recomiendan los estudios que utilizan goma guar de diferentes proveedores como parte del desarrollo del producto terminado.

Algunas fórmulas pueden contener cloruro de benzalconio como conservante. Sin embargo, un estudio de PATH<sup>4</sup> indicó que el cloruro de benzalconio no ofreció valor agregado como conservante, ya que no impartió más estabilidad a la fórmula de clorhexidina. Debido a que la concentración de clorhexidina en la fórmula es muy alta (4 %), probablemente la clorhexidina matará las bacterias con o sin cloruro de benzalconio, lo cual hace que el rol del cloruro de benzalconio sea indistinguible.

Se debe tener en cuenta que cuando se utiliza cloruro de benzalconio en la fórmula, se puede observar una coloración marrón claro de la solución debido a la interacción de la clorhexidina con el cloruro del cloruro de benzalconio. La decoloración no tiene efectos negativos en la potencia de la clorhexidina. Es posible que se deban cambiar las especificaciones del producto para acomodar las características de la apariencia de la solución o el gel de digluconato de clorhexidina si se utiliza en combinación con el cloruro de benzalconio.

## Proceso de fabricación

La solución y el gel de digluconato de clorhexidina son productos de fabricación simple, con un proceso de fabricación estándar.

Las fórmulas en solución y en gel tienen procesos de fabricación muy similares, con la única diferencia en el paso en el que se agrega la goma guar para espesar el producto y convertirlo en gel.

---

<sup>3</sup> Informe de evaluación del Umbipro de la EMA®.

<sup>4</sup> PATH. 2010. "Stability Data of Chlorhexidine Formulations: PATH Summary". PATH: Seattle.

Para la fórmula en solución, el proceso típico de fabricación incluye la preparación de una solución de digluconato de clorhexidina en agua, el ajuste del pH y el envasado en frascos.

En el caso del gel, el proceso típico de fabricación incluye la disolución de trihidrato de acetato de sodio en agua, y la dispersión y la hidratación de goma guar. En esta etapa, se calienta la solución para ayudar a la hidratación de la goma guar. El gel resultante se enfría antes de agregar y mezclar la solución de digluconato de clorhexidina. Luego se purga el gel con vacío y se descarga en un recipiente antes de colocarlo en el tubo de aluminio o las bolsas de papel de aluminio con equipos de empaque para llenado y sellado.

Se necesitan equipos especializados (homogeneizador de alta presión) para la producción a gran escala de la fórmula en gel que contiene goma guar. La homogeneización de alta presión es esencial para la calidad y la estabilidad de la fórmula en gel ya que es una forma muy eficaz de lograr homogeneidad en la textura del gel y, al mismo tiempo, producir un producto muy estable en comparación con los dispositivos tradicionales, como los agitadores, los mezcladores, los rotores y estatores o los molinos coloidales. El resultado es un producto eficaz y homogéneo, con una estabilidad y una vida útil superiores.

Se deben definir parámetros de operación satisfactorios y controles durante el proceso en cada etapa de la fabricación. Al agregar/dispersar la goma guar, se debe definir bien la temperatura y el tiempo de mezclado de alto cizallamiento del gel. El gel se debe enfriar antes de agregarle la solución de digluconato de clorhexidina.

## Empaque

El material de empaque principal debe cumplir con los requisitos de la Farmacopea de EE. UU., la Farmacopea Europea y la Comunidad Europea. Debido a que la luz solar tiene un efecto adverso en la estabilidad del gluconato de clorhexidina, se deben evitar los contenedores primarios transparentes.

## Solución

La solución de digluconato de clorhexidina 7,1 % se empaqueta en una botella de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre a rosca de polipropileno.

Las botellas con boquilla o gotero proporcionan la mejor cobertura del muñón del cordón umbilical con el producto. La boquilla minimiza las ocasiones en las que los usuarios hacen contacto directo con el muñón del cordón umbilical. Sin embargo, según el país, los usuarios pueden asociar las botellas con boquilla o gotero pequeñas (aplicación de un solo día) con gotas para los ojos o los oídos de recién nacidos. Por lo tanto, se deben colocar instrucciones claras en la etiqueta del producto.

Las botellas con pulverizador funcionan solo en posición vertical y pueden dificultar la cobertura completa del muñón del cordón.

Las botellas con boca ancha pueden aumentar el riesgo de contaminación o derrame del producto.

## **Gel**

El gel de digluconato de clorhexidina 7,1 % se empaqueta en una bolsa de papel de aluminio o un tubo de aluminio.

Los tubos de aluminio se utilizan con frecuencia para los medicamentos semisólidos. Sin embargo, según el país, los usuarios pueden asociar los tubos pequeños (aplicación de un solo día) con la pomada para ojos, para recién nacidos. Por lo tanto, se deben colocar instrucciones claras en la etiqueta del producto.

Las bolsas son una opción más económica. Sin embargo, según el país, es posible que las bolsas no se usen mucho para medicamentos; por lo tanto, es posible que los fabricantes no tengan los equipos adecuados, y los usuarios pueden asociar las bolsas con cosméticos en lugar de medicamentos, lo cual provocaría una confusión.

## **Requisitos de bioequivalencia**

Se puede solicitar una bioexención en conformidad con la Serie de informes técnicos de la OMS, n.º 992, en donde se indica que no se requiere un estudio de bioequivalencia cuando los productos equivalentes a nivel farmacéutico son productos tópicos preparados como soluciones acuosas y contienen el mismo API, en la misma concentración molar que el producto comparador, y los mismos excipientes en concentraciones similares a las del producto comparador.

Un producto comparador adecuado es Umbipro® (gel de digluconato de clorhexidina 7,1 %, que entrega clorhexidina 4 %, GlaxoSmithKline). La composición del producto propuesto debe ser la misma que la del producto comparador.



# AMOXICILINA

## COMPRIMIDOS DISPERSABLES DE 250 MG

### INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

La amoxicilina es un eficaz antibiótico de amplio espectro derivado de la penicilina que, por lo general, se prescribe a los niños para el tratamiento de la neumonía y otras enfermedades, incluidas otras infecciones bacterianas de los oídos, los senos, la garganta, el tracto urinario, la piel, el abdomen y la sangre. En el año 2014, la OMS publicó sus recomendaciones para el tratamiento domiciliario de la neumonía, y estableció la amoxicilina dispersable como el tratamiento de primera línea recomendado para la neumonía en niños menores de cinco años<sup>1</sup>. Los comprimidos dispersables de amoxicilina 250 mg están incluidos en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS y la Lista de Medicamentos Prioritarios para Niños.<sup>2</sup> Además, la Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Básicos para la Supervivencia de Mujeres y Niños lo considera un medicamento esencial.

La OMS recomienda los comprimidos dispersables de amoxicilina 250 mg como la fórmula más conveniente para tratar la neumonía en niños en entornos comunitarios y, en especial, en áreas remotas donde no hay recursos confiables de agua potable y electricidad. Los comprimidos son más económicos y más fáciles de almacenar y transportar en comparación con las botellas de suspensión oral de amoxicilina. Además, se requiere una mínima manipulación antes de usar un comprimido dispersable: se puede tragar con facilidad después de agregar una pequeña cantidad de agua. Esto reduce la necesidad de romper o triturar los comprimidos para adultos con el fin de administrarle una dosis a un niño o utilizar dispositivos de medición suministrados con las fórmulas líquidas, las cuales no son precisas y pueden provocar errores de dosis.

---

<sup>1</sup> OMS. *Revised WHO Classification and Treatment of Childhood Pneumonia at Health Facilities*. Ginebra: OMS, 2014. Disponible en [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/child-pneumonia-treatment/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child-pneumonia-treatment/en/).

<sup>2</sup> OMS. *Priority Medicines for Mothers and Children 2011*. Ginebra: OMS, 2011. Disponible en [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/emp\\_mar2011.1/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/emp_mar2011.1/en/).

## CONSIDERACIONES CLAVE EN LA ADQUISICIÓN

- 1.** La adquisición debe llevarse a cabo a través de fuentes confiables. Esto incluye fabricantes aprobados por la UNICEF y aquellos con un registro comprobado de productos de calidad.
- 2.** Los compradores se deben asegurar de que el fabricante de los comprimidos dispersables de amoxicilina haya evaluado el enmascaramiento del sabor. El sabor de un comprimido dispersable es un parámetro fundamental que condicionará la aceptabilidad del niño y el cumplimiento del tratamiento. Por lo tanto, se debe enmascarar el sabor agregando saborizantes de fruta o endulzantes a la fórmula. Los saborizantes o los endulzantes deben ser conocidos en las zonas donde se utilizará el producto. La aceptación del producto por parte de las madres es fundamental para que los niños realicen el tratamiento. En el Anexo, se proporciona una breve guía sobre cómo evaluar el sabor.
- 3.** Los compradores se deben enfocar en la calidad del producto para asegurar que sea seguro para el uso del paciente.

## CONSIDERACIONES CLAVE SOBRE LA CALIDAD

### **Especificaciones del producto**

El producto debe cumplir con las especificaciones de calidad como se detallan en la sección “Especificaciones del producto”.

Los compradores deben asegurarse de que se haya probado el tiempo de desintegración del producto de acuerdo con la monografía del compendio, y que se haya verificado que el certificado de análisis contenga los datos sobre la desintegración. Los comprimidos dispersables de amoxicilina se deben desintegrar completamente en tres minutos al colocarlos en una pequeña cantidad (5 a 10 ml) de líquido (agua potable o leche).

Se les debe dar preferencia a las fórmulas sin colorantes.

### **Empaque y etiquetado**

Adquiera comprimidos solo en fórmula dispersable. La amoxicilina en comprimidos dispersables es la mejor forma de tratamiento de bebés y niños. Los comprimidos dispersables tienen ventajas en la estabilidad y el almacenamiento en comparación con la suspensión oral de amoxicilina.

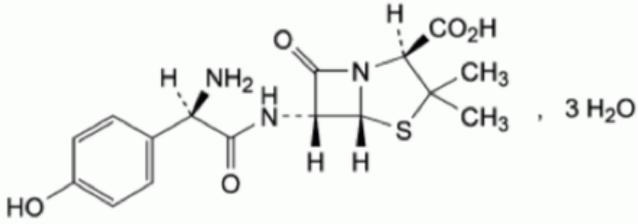
Los comprimidos dispersables de amoxicilina que se adquieran deben estar empacados en blísteres, ya que son sensibles al contacto con el agua. Los comprimidos dispersables de amoxicilina empacados en botellas u otros contenedores de dosis múltiples similares estarán sujetos a la humedad cada vez que se abra el envase y pueden comenzar a desintegrarse.

Puede encontrar información adicional sobre el empaque y el etiquetado en el Anexo.

### **Almacenamiento, transporte y distribución**

Los compradores deben verificar que el fabricante tenga datos de estabilidad satisfactorios para respaldar la vida útil y las condiciones de almacenamiento. La vida útil estándar de los comprimidos dispersables de amoxicilina es tres años cuando se almacenan a temperatura ambiente.

Se le debe dar preferencia a las fórmulas a las que se les haya realizado estudios de estabilidad a largo plazo en condiciones de zona IVa o zona IVb (30°C/65 % HR/75 % HR).

<b>Nombre del producto medicinal</b>	Comprimidos dispersables de amoxicilina 250 mg
<b>Nombre químico</b>	Amoxicilina trihidrato  (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-Amino-2-(4-hidroxifenil)acetil]-amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-ácido carboxílico trihidrato
<b>Estructura química</b>	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S, 3H <sub>2</sub> O  
<b>Forma farmacéutica</b>	Comprimidos dispersables
<b>Composición cualitativa y cuantitativa</b>	Cada comprimido contiene amoxicilina trihidrato equivalente a 250 mg de amoxicilina.  Lista de excipientes típicos <sup>3</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspartamo</li> <li>- Sílice coloidal anhidra</li> <li>- Estearato de magnesio</li> <li>- Celulosa microcristalina</li> <li>- Crospovidona</li> <li>- Otros endulzantes</li> <li>- Saborizantes</li> </ul>
<b>Empaque y presentación</b>	Los comprimidos dispersables de amoxicilina empacada en blísteres (aluminio/PVC) o tiras (aluminio) de 10 comprimidos.

<sup>3</sup> Basado en la fórmula de amoxicilina en comprimidos dispersables aprobada por la EMA y la MHRA, aunque en diferentes concentraciones.

## SUMINISTRO



En general, los productos precalificados por el PQP de la OMS, aprobados por una SRA o recomendados por el ERP se consideran de calidad asegurada y su adquisición es altamente recomendada. A falta de productos precalificados por la OMS, aprobados por la SRA o recomendados por el ERP, se puede considerar la adquisición de otros medicamentos de fuentes confiables, como fabricantes aprobados por los organismos de la ONU. De otro modo, la agencia de adquisiciones puede realizar su propio control de calidad, como se describe en el Módulo II.

### Productos precalificados por la OMS

La amoxicilina no está incluida en el PQP de la OMS. Por lo tanto, no hay productos de amoxicilina precalificados por la OMS disponibles.

### Productos aprobados por una SRA

Hasta febrero de 2018, no se encuentran comprimidos dispersables de amoxicilina 250 mg aprobados por una SRA<sup>4</sup>.

Cuando un fabricante declara que su producto está aprobado por una SRA, debe proporcionar la siguiente información/los siguientes documentos para demostrar la aprobación de la SRA:

- Una copia de la autorización de comercialización emitida por la SRA de referencia.
- La información del producto aprobado (por ejemplo, Resumen de las características del producto, folleto informativo sobre el producto y las etiquetas de la SRA mencionada).
- Una declaración que confirme que el FPP (incluidos, entre otros, la composición/fórmula, la concentración, la fabricación, las especificaciones, el empaque, la información del producto) será, en todos los aspectos, igual al producto aprobado por la SRA de referencia;

Los compradores deben cotejar la información presentada con los sitios web de la NMRA correspondiente:

- FDA de EE. UU.: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Autoridades reguladoras de la UE: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en)
- Swissmedic: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/services/authorized-medicines/human-and-veterinary-medicines.html>

---

<sup>4</sup> Hay otras concentraciones de comprimidos dispersables de amoxicilina (por ej., 750 mg o 1 000 mg) aprobadas y comercializadas en los países de las SRA y que se indican para el tratamiento de varias infecciones bacterianas.

- Health Canada: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>
- TGA, Australia: <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

## Recursos confiables

Los siguientes fabricantes de comprimidos dispersables de amoxicilina 250 mg están enumerados por la UNICEF como fuentes aprobadas de adquisición<sup>5</sup>:

- Medopharm Private Ltd, India
- Medreich Plc, Reino Unido
- Micro Labs Ltd, India
- Remedica Ltd, Chipre
- Sandoz d.d, Eslovenia

Además, el PQP de la OMS le ha otorgado a PT Sanbe Farma, Indonesia el certificado de cumplimiento de las GMP por su producción de comprimidos dispersables de amoxicilina 250 mg<sup>6</sup>.

Se recomienda verificar la información actualizada en el sitio web de la UNICEF y el del PQP de la OMS al momento de la adquisición.

## Productos relacionados

La amoxicilina se formula en cápsulas convencionales, comprimidos, polvo para suspensión oral y comprimidos dispersables. En la actualidad, hay muchas otras fórmulas disponibles en el mercado, incluidos el polvo para solución inyectable o para infusión, jarabes, bolsas y gotas orales.

### Amoxicilina en cápsulas

- Las cápsulas de amoxicilina son la forma farmacéutica con más disponibilidad, disponibles en concentraciones de 125 mg a 1000 mg.
- Es la fórmula preferida para adultos y se puede tomar sin agua, si es necesario.

### Amoxicilina en comprimidos

- Los comprimidos de amoxicilina son otra de las formas convencionales, a menudo disponibles con ranuras, en concentraciones de 500 mg a 1000 mg.
- Los comprimidos ranurados se pueden partir y ajustar la dosis según la prescripción.
- No se utilizan tanto como las cápsulas y por lo general se deben tomar con agua.

<sup>5</sup> Disponible en [https://www.unicef.org/supply/files/Amoxicillin\\_DT\\_Product\\_Profile\\_and\\_Supply\\_Update.pdf](https://www.unicef.org/supply/files/Amoxicillin_DT_Product_Profile_and_Supply_Update.pdf).

<sup>6</sup> Disponible en [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/WHOPR\\_PT-Sanbe20-21February2017.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/WHOPR_PT-Sanbe20-21February2017.pdf).

**Amoxicilina en suspensión oral**

- Hoy en día, el polvo de amoxicilina para suspensión oral es la fórmula pediátrica más utilizada.
- Se administra en forma líquida, por lo que facilita el tratamiento de niños y personas con dificultades para tragar formas de dosificación sólidas, como los comprimidos o las cápsulas.
- Está disponible en concentraciones de 125 mg/5 ml a 500 mg/5 ml.

En la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS, se incluyen las siguientes formas de dosificación de la amoxicilina<sup>7</sup>:

- Polvo para líquido oral: 125 mg (como trihidrato)/5 ml; 250 mg (como trihidrato)/5 ml
- Formas de dosificación sólidas orales: 250 mg; 500 mg (como trihidrato)
- Polvo para inyecciones: 250 mg; 500 mg; 1 g (como sodio) en vial

Debido a que la dosis de amoxicilina se basa en el peso del niño, y debido a los posibles riesgos de resistencia microbiana por subdosis y de toxicidad por sobredosis, es fundamental que las fórmulas pediátricas tengan flexibilidad para ajustar la dosis. El uso de la forma de dosificación tradicional en comprimidos a menudo implica partir un comprimido duro para adultos en trozos más pequeños, triturarlos y agregarlos en alimentos o líquidos; esto puede provocar imprecisiones en la dosis. Las formas de dosificación líquidas facilitan mucho la dosificación basada en el peso; sin embargo, los dispositivos de medición provistos con los medicamentos líquidos no son precisos y se pueden producir importantes subdosis o sobredosis. Por lo tanto, la OMS recomienda las formas de dosificación en comprimidos dispersables como la fórmula más conveniente para los niños, ya que proporcionan mayor precisión de la dosis, son menos costosos que los comprimidos, tienen mejor estabilidad y más vida útil que los líquidos, y son menos voluminosos para transportar y almacenar.

Las ventajas de los comprimidos dispersables de amoxicilina en comparación con las suspensiones orales se pueden resumir de la siguiente forma:

- Los comprimidos dispersables de amoxicilina son más económicos que las suspensiones orales.
- Ofrecen ventajas logísticas y en la cadena de suministro en cuanto a volumen y peso.
- También están diseñados para adaptarse a pacientes con dificultades para tragar.
- Los comprimidos dispersables de amoxicilina facilitan y simplifican la gestión de casos comunitarios (CCM) y tienen mucha más precisión de dosis que la suspensión oral, la cual se debe medir y mezclar de forma manual.
- Los comprimidos dispersables de amoxicilina no necesitan refrigeración.

---

<sup>7</sup> Para uso como primera opción de tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (leve a moderada), la neumonía adquirida en la comunidad (grave), desnutrición aguda grave complicada, infecciones del tracto urinario inferior, otitis media, faringitis, sepsis en neonatos y niños, sinusitis y desnutrición aguda grave no complicada.

## ALMACENAMIENTO, ESTABILIDAD Y DEGRADACIÓN



Los comprimidos dispersables de amoxicilina no presentan complicaciones por el almacenamiento en cadena de frío.

Vida útil: 36 meses, según el fabricante. Se recomienda revisar la etiqueta del producto antes de usar.

Condiciones de almacenamiento: no almacenar a más de 30 °C.

Se puede producir la ruptura significativa del anillo betalactámico de la amoxicilina en condiciones climáticas de calor y humedad si se utilizan tipos de empaque inadecuados y se almacena en condiciones inadecuadas.

## ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO



El producto debe cumplir con las especificaciones de la USP,<sup>8</sup> o el equivalente que corresponda.

Además, se debe realizar la evaluación del enmascaramiento del sabor y la aceptabilidad del sabor de la fórmula durante el desarrollo del producto para asegurar la aceptación del producto en los niños. El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA ha publicado una breve guía sobre cómo evaluar el sabor de un medicamento, la cual se resume en el Anexo.

Tabla A-1. Especificaciones de los comprimidos dispersables de amoxicilina en la Farmacopea de EE. UU.

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Identificación: TLC	El valor R <sub>f</sub> del punto principal de la solución de muestra corresponde al de la solución estándar.	USP<201>
Ensayo	90,0 %–110,0 %	HPLC, USP<621>
Desintegración	No más de 3 minutos	USP<701>
Disolución	Se disuelve no menos del 80 % (Q) de la cantidad de amoxicilina etiquetada.	USP<711>
Uniformidad de las unidades de dosis	Cumple con requisitos	USP<905>
Pureza de la dispersión	Se obtiene una dispersión uniforme que pasa por un tamiz n.º 25.	Según la monografía de la USP sobre los comprimidos de amoxicilina para suspensión oral

<sup>8</sup> Hasta febrero de 2018, no hay monografías sobre los comprimidos dispersables de amoxicilina publicadas en la Farmacopea Internacional o la Farmacopea Británica. Verifique la información actualizada en <http://apps.who.int/phint/en/p/about/> y en la Farmacopea Británica.



## PARTE I: DATOS CLÍNICOS

### Indicaciones terapéuticas

La OMS recomienda la amoxicilina oral como tratamiento de primera línea para la neumonía con respiración acelerada y retracción torácica en niños.

La amoxicilina oral también se indica para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños:

- Sinusitis bacteriana aguda
- Otitis media aguda
- Amigdalitis y faringitis estreptocócicas agudas
- Exacerbaciones de bronquitis crónica aguda
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Cistitis aguda
- Bacteriuria asintomática en el embarazo
- Pielonefritis aguda
- Fiebre tifoidea y paratifoidea
- Flemón dental con propagación de celulitis
- Infecciones de la articulación protésica
- Erradicación del *Helicobacter pylori*
- Enfermedad de Lyme

La amoxicilina oral también se indica para la profilaxis de la endocarditis.

### Posología, método y duración de la administración

Dosis de amoxicilina para niños de 2 a 59 meses con neumonía

CATEGORÍA DE NEUMONÍA	EDAD/PESO DEL NIÑO	DOSIS DE COMPRIMIDOS DISPERSABLES DE AMOXICILINA (250 MG)
Neumonía con aceleración de la respiración	2–12 meses (4 a <10 kg)	1 comprimido dos veces por día, durante 5 días (10 comprimidos)
	12 meses–5 años (10–19 kg)	2 comprimidos dos veces por día, durante 5 días (20 comprimidos)

CATEGORÍA DE NEUMONÍA	EDAD/PESO DEL NIÑO	DOSIS DE COMPRIMIDOS DISPERSABLES DE AMOXICILINA (250 MG)
Neumonía con aceleración de la respiración y retracción torácica	2–12 meses (4 a <10 kg)	1 comprimido dos veces por día, durante 5 días (10 comprimidos)
	12 meses–3 años (10 a <14 kg)	2 comprimidos dos veces por día, durante 5 días (20 comprimidos)
	3–5 años (14–19 kg)	3 comprimidos dos veces por día, durante 5 días (30 comprimidos)

### Para otras indicaciones

La dosis de amoxicilina seleccionada para tratar una infección individual debe tener en cuenta:

- Los patógenos esperados y su posible susceptibilidad a los agentes antibacterianos
- La gravedad y el sitio de infección
- La edad, el peso y la función renal del paciente; como se muestra abajo

La duración de la terapia se debe determinar según el tipo de infección y la respuesta del paciente, y debe ser lo más corta posible. Algunas infecciones requieren un tratamiento más largo.

### Niños <40 kg

El tratamiento de niños se debe realizar con cápsulas, suspensiones de comprimidos dispersables o bolsas. Se recomienda la suspensión pediátrica para niños menores de 6 meses. Los niños que pesen 40 kg o más deben tomar la dosis para adultos.

Dosis recomendadas para niños <40 kg

INDICACIÓN*	DOSIS
Sinusitis bacteriana aguda, otitis media aguda, neumonía adquirida en la comunidad, cistitis aguda, pielonefritis aguda y flemón dental con propagación de celulitis	20–90 mg/kg/día en dosis divididas**
Amigdalitis y faringitis estreptocócicas agudas	40–90 mg/kg/día en dosis divididas**
Fiebre tifoidea y paratifoidea	100 mg/kg/día en tres dosis divididas
Profilaxis de endocarditis	50 mg/kg orales, dosis única 30–60 minutos antes del procedimiento
Enfermedad de Lyme	Etapa inicial: 25–50 mg/kg/día en tres dosis divididas por 10–21 días Etapa final (compromiso sistémico): 100 mg/kg/día en tres dosis divididas por 10–30 días

\* Se deben tener en cuenta las pautas de tratamiento oficiales para cada indicación.

\*\* Los regímenes de dosificación de dos veces por día solo se deben considerar cuando la dosis es el rango superior.

### Adultos y niños ≥40 kg

Dosis recomendadas para adultos y niños ≥40 kg

INDICACIÓN*	DOSIS
Sinusitis bacteriana aguda, pielonefritis aguda, flemón dental con propagación de celulitis y cistitis aguda	250–500 mg cada 8 horas, 750 mg–1 g cada 12 horas Para infecciones graves, 750 mg–1 g cada 8 horas La cistitis aguda se puede tratar con 3 g dos veces al día, durante 1 día
Otitis media aguda, amigdalitis y faringitis estreptocócicas agudas y exacerbaciones de bronquitis crónica aguda	500 mg cada 8 horas, 750 mg–1 g cada 12 horas Para infecciones graves, 750 mg–1 g cada 8 horas, durante 10 días
Neumonía adquirida en la comunidad	500 mg–1 g cada 8 horas
Fiebre tifoidea y paratifoidea	500 mg–2 g cada 8 horas
Infecciones de la articulación protésica	500 mg–1 g cada 8 horas
Profilaxis de endocarditis	2 g orales, dosis única 30–60 minutos antes del procedimiento

INDICACIÓN*	DOSIS
Enfermedad de Lyme	Etapa inicial: 500 mg–1 g cada 8 horas hasta un máximo de 4 g/día en dosis divididas, durante 14 días (10–21 días)  Etapa final (compromiso sistémico): 500 mg–2 g cada 8 horas hasta un máximo de 6 g/día en dosis divididas, por 10–30 días

\* Se deben tener en cuenta las pautas de tratamiento oficiales para cada indicación.

### Insuficiencia renal

Dosis recomendada para la insuficiencia renal

GFR (ML/MIN)	NIÑOS <40 KG*	ADULTOS Y NIÑOS ≥40 KG
Más de 30	No se necesita ajuste	No se necesita ajuste
10–30	15 mg/kg dos veces al día (máximo de 500 mg dos veces al día)	Máximo de 500 mg dos veces al día
>10	15 mg/kg administrado como única dosis diaria (máximo de 500 mg)	Máximo 500 mg/día

\* En la mayoría de los casos, se prefiere terapia parenteral.

### Hemodiálisis

En el caso de los pacientes que reciben hemodiálisis, se debe eliminar la amoxicilina de la circulación.

Dosis recomendada para adultos y niños ≥40 kg

#### 15 mg/kg/día administrados como única dosis diaria.

Antes de la hemodiálisis, se debe administrar una dosis adicional de 15 mg/kg. Se debe administrar otra dosis de 15 mg/kg después de la hemodiálisis para restaurar los niveles de circulación del fármaco.

En pacientes que reciben diálisis peritoneal: amoxicilina, máximo de 500 mg/día

### Insuficiencia hepática

Dosifique con precaución y controle la función hepática a intervalos regulares.

## Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquiera de las penicilinas o a alguno de los excipientes.

Antecedentes de reacción de hipersensibilidad inmediata grave (por ej., anafilaxia) a otro agente betalactámico (por ej., cefalosporina, carbapenemas o monobactámicos).

## Advertencias y precauciones especiales para el uso

### Reacciones de hipersensibilidad

Antes de comenzar la terapia con amoxicilina, se debe investigar con cuidado sobre reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, la cefalosporina u otros agentes betalactámicos.

Se han informado reacciones de hipersensibilidad (anafilactoides) graves y, en ocasiones, fatales en pacientes que reciben terapia con penicilina. Es más probable que estas reacciones se produzcan en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y en individuos atópicos. Si se produce una reacción alérgica, se debe interrumpir la terapia con amoxicilina y se debe establecer una terapia alternativa adecuada.

### Microorganismos no susceptibles

La amoxicilina no es adecuada para el tratamiento de algunos tipos de infección, a menos que el patógeno ya esté documentado y se sepa que es susceptible, o haya una probabilidad muy alta de que el patógeno será adecuado para el tratamiento con amoxicilina. Esto aplica particularmente al considerar el tratamiento de pacientes con infecciones del tracto urinario e infecciones graves del oído, la nariz y la garganta.

### Convulsiones

Las convulsiones se pueden producir en pacientes con deterioro de la función renal o en los que reciben altas dosis, o en pacientes con factores de predisposición (por ej., antecedentes de convulsiones, epilepsia tratada o trastornos por meningitis).

### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis se debe ajustar de acuerdo con el grado de deterioro.

### Reacciones de la piel

La aparición de un eritema febril generalizado al inicio del tratamiento, asociado con pústula puede ser un síntoma de pustulosis exantemática generalizada aguda (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP). Esta reacción requiere la interrupción de la amoxicilina y se contraíndica la posterior administración.

Se debe evitar el uso de amoxicilina si se sospecha de mononucleosis infecciosa debido a que se ha asociado al sarpullido morbiliforme con esta afección después del uso de amoxicilina.

### **Reacción de Jarisch-Herxheimer**

Se ha observado la reacción de Jarisch-Herxheimer después del tratamiento de la enfermedad de Lyme con amoxicilina. Resulta directamente de la actividad antibacteriana de la amoxicilina en la bacteria causante de la enfermedad de Lyme, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Los pacientes deben estar tranquilos de que esta es una consecuencia común y autolimitante del tratamiento con antibióticos de la enfermedad de Lyme.

### **Crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles**

El uso prolongado puede causar el crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles. Se ha informado colitis asociada con el antibiótico con todos los agentes antibacterianos y puede variar en gravedad de leve a riesgo de vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que se presentan con diarrea durante o después de la administración de antibióticos. Si se produce colitis asociada con el antibiótico, se debe interrumpir la amoxicilina de inmediato, se debe consultar a un médico y se debe iniciar una terapia adecuada. Los productos medicinales antiperistálticos están contraindicados en esta situación.

### **Terapia prolongada**

Se aconseja la evaluación periódica de las funciones de los sistemas de órganos, incluidas las funciones renal, hepática y hematopoyética durante la terapia prolongada. Se han informado enzimas hepáticas elevadas y cambios en los hemogramas.

### **Anticoagulantes**

Rara vez se ha informado la prolongación de la protrombina en pacientes que toman amoxicilina. Se debe realizar un control adecuado cuando se prescriben anticoagulantes en simultáneo. Es posible que se deban realizar ajustes de dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

### **Cristaluria**

Rara vez se ha observado cristaluria en pacientes con gasto urinario reducido, principalmente con terapia parenteral. Durante la administración de altas dosis de amoxicilina, se aconseja mantener una ingesta de líquidos y un gasto urinario adecuados con el fin de reducir la posibilidad de cristaluria por amoxicilina. Se debe realizar un control regular de la permeabilidad en pacientes con catéter de vejiga.

### **Interferencia con pruebas de diagnóstico**

Es posible que los niveles elevados de amoxicilina en el suero y en la orina afecten algunos análisis de laboratorio. Debido a las grandes concentraciones de amoxicilina en la orina, son comunes los resultados falsos positivos con métodos químicos.

Al realizar una prueba de presencia de glucosa en la orina durante el tratamiento con amoxicilina, se recomienda utilizar métodos de glucosa oxidasa enzimática.

La presencia de amoxicilina puede distorsionar los resultados del ensayo de estriol en mujeres embarazadas.

### **Información importante sobre los excipientes**

Este producto medicinal contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina. Este medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con fenilcetonuria.

## **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

### **Probenecid**

No se recomienda el uso simultáneo del probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular de amoxicilina. El uso simultáneo del probenecid puede ocasionar aumento y prolongación de los niveles de amoxicilina.

### **Alopurinol**

La administración simultánea de alopurinol durante el tratamiento con amoxicilina puede aumentar las probabilidades de reacciones alérgicas de la piel.

### **Tetraciclinas**

Las tetraciclinas y otros fármacos bacteristáticos pueden interferir con los efectos antibacterianos de la amoxicilina.

### **Anticoagulantes orales**

Los anticoagulantes orales y los antibióticos con penicilina se han utilizado ampliamente en la práctica sin informes de interacción. Sin embargo, en la literatura, hay casos de aumento del índice normalizado internacional en pacientes tratados con acenocumarol o warfarina y a quienes se les recetó amoxicilina. Si la coadministración es necesaria, se deben controlar el tiempo de la protrombina o el índice normalizado internacional en caso de adición o interrupción de la amoxicilina. Además, es posible que se deban realizar ajustes de dosis de los anticoagulantes orales.

### **Metotrexato**

Las penicilinas pueden reducir la excreción de metotrexato y provocar un posible aumento de la toxicidad.

## **Embarazo y lactancia**

### **Embarazo**

Estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva. La información limitada sobre el uso de la amoxicilina durante el embarazo en humanos no indica un aumento del riesgo de malformaciones congénitas. La amoxicilina se puede utilizar durante el embarazo cuando los beneficios superan los posibles riesgos asociados con el tratamiento.

## Lactancia

La amoxicilina se elimina por la leche materna en pequeñas cantidades con riesgo de sensibilización. En consecuencia, es posible que se produzcan diarrea e infecciones fúngicas de las membranas mucosas del niño lactante, por lo cual es posible que se deba interrumpir el amamantamiento. La amoxicilina se debe utilizar durante la lactancia solo después de una evaluación de riesgos/beneficios por parte del médico responsable.

## Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de la amoxicilina en la fertilidad de los humanos. Los estudios reproductivos en animales no han demostrado efectos en la fertilidad.

## Efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas. Sin embargo, pueden ocurrir efectos no deseados (por ej., reacciones alérgicas, mareos, convulsiones), que pueden influenciar la capacidad de conducir y usar máquinas.

## Efectos no deseados

Las siguientes categorías se utilizan para establecer la frecuencia de los efectos no deseados:

- Muy frecuente ( $\geq 1/10$ )
- Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ )
- Raro ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1000$ )
- Muy raro ( $< 1/10\,000$ )
- Se desconoce (no se puede estimar de los datos disponibles)

## Infecciones e infestaciones

Muy raro: candidiasis mucocutánea.

## Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Muy raro: leucopenia reversible (incluidas la neutropenia y la agranulocitosis graves), la trombocitopenia reversible y la anemia hemolítica. Prolongación del tiempo de sangrado y el tiempo de protrombina.

## Trastornos del sistema inmunológico

Muy raro: reacciones alérgicas graves, incluyendo edema angioneurótico, anafilaxia, enfermedad del suero y vasculitis por hipersensibilidad.

Se desconoce: reacción de Jarisch-Herxheimer.

## Trastornos del sistema nervioso

Muy raro: hiperquinesia, mareos y convulsiones.

### Trastornos gastrointestinales

- Datos del ensayo clínico
  - \* Frecuente: diarrea y náuseas
  - \* Poco frecuente: vómitos
- Datos posteriores a la comercialización

Muy raro: colitis asociada con el antibiótico (incluidas la colitis pseudomembranosa y la colitis hemorrágica). Solo con las fórmulas orales, lengua negra peluda. Solo para los comprimidos dispersables y las suspensiones orales, decoloración superficial de los dientes\*\*.

### Trastornos hepatobiliares

Muy raro: hepatitis e ictericia colestática; aumento moderado de ASY o ALT.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Datos del ensayo clínico
  - \* Frecuente: erupción cutánea
  - \* Poco frecuente: urticaria y prurito
- Datos posteriores a la comercialización
  - \* Muy raro: reacciones de la piel, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis bullosa y exfoliativa, y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP)

### Trastornos renales y del tracto urinario

Muy raro: nefritis intersticial y cristaluria.

#### Notas

\* La incidencia de estos eventos adversos se obtuvo de estudios clínicos que incluyeron un total de aproximadamente 6000 pacientes adultos y pediátricos que tomaban amoxicilina.

\*\* Solo para los comprimidos dispersables y las suspensiones orales, se ha informado decoloración superficial de los dientes en niños. La buena higiene bucal puede ayudar a prevenir la decoloración de los dientes, ya que se puede remover mediante el cepillado.

## Sobredosis

### Síntomas y signos de la sobredosis

Se pueden manifestar síntomas gastrointestinales (como náuseas, vómitos y diarrea) y la perturbación de los equilibrios de fluidos y electrolitos. Se ha observado cristaluria por amoxicilina, en algunos casos con insuficiencia renal. Las convulsiones se pueden producir en pacientes con deterioro de la función renal o en los que reciben altas dosis.

### **Tratamiento de la intoxicación**

Los síntomas gastrointestinales se pueden tratar de forma sintomática, prestando atención al equilibrio entre agua/electrolitos.

En el caso de los pacientes que reciben hemodiálisis, se debe eliminar la amoxicilina de la circulación.

## PARTE 2: CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL CONTROL DE CALIDAD

La información presente en este anexo tiene el fin de ayudar a las agencias de adquisición que planean realizar una precalificación completa de los productos de amoxicilina. Al evaluar toda la documentación de calidad/CMC, los asesores deben considerar la siguiente información particular sobre los comprimidos dispersables de amoxicilina.

### API

La amoxicilina no está incluida en el PQP de la OMS. Por lo tanto, no hay API de amoxicilina precalificado por la OMS.

Varios fabricantes del API de la amoxicilina han obtenido el certificado de aptitud para las monografías de la CEP, en el que se confirma la calidad adecuada para el uso en productos medicinales.

Fabricantes del API de la amoxicilina con certificado CEP

SUSTANCIA	TITULAR DEL CERTIFICADO	NÚMERO DE CERTIFICADO	FECHA DE EMISIÓN	TIPO
Amoxicilina trihidrato, micronizada, polvo de densidad normal y alta densidad (monografía número 260)	Zhuhai United Laboratories Co, Ltd. CN 519 040 Sanzao Town, China	R1-CEP 2006-039-Rev. 01	26/04/2017	Química
Amoxicilina trihidrato (monografía número 260)	Sun Pharmaceutical Industries Ltd IN 400 063 Bombay, India	R1-CEP 1997-028-Rev. 04	29/05/2015	Química
Amoxicilina trihidrato, compactado (monografía número 260)	Zhuhai United Laboratories Co, Ltd CN 519 040 Sanzao Town, China	R1-CEP 2007-191-Rev. 02	26/04/2017	Química
Amoxicilina trihidrato, material en polvo, compactado grado A, compactado para compresión directa (monografía número 260)	Fersinsa GB S.A. De C.V. MX 25900 Ramos Arizpe, México	R2-CEP 1995-030-Rev. 02	02/06/2014	Química
Amoxicilina trihidrato,	North China Pharmaceutical	R1-CEP 2009-	17/03/2015	Química

SUSTANCIA	TITULAR DEL CERTIFICADO	NÚMERO DE CERTIFICADO	FECHA DE EMISIÓN	TIPO
compactado (monografía número 260)	Group Semisyntech Co, Ltd CN 052 165 Shijiazhuang, China	329-Rev. 00		
Amoxicilina trihidrato (monografía número 260)	Aurobindo Pharma Ltd IN 500 038 Hyderabad, India	R1-CEP 2007-147-Rev. 03	03/10/2017	Química
Amoxicilina trihidrato (monografía número 260)	Oman Chemicals and Pharmaceuticals L.LC OM 512 Al Buraimi, Omán	R1-CEP 1996-060-Rev. 03	20/12/2010	Química
Amoxicilina trihidrato (monografía número 260)	Antibióticos de León SLU ES 24009 León, España	R1-CEP 2001-123-Rev. 03	16/02/2015	Química
Amoxicilina trihidrato, compactado (monografía número 260)	CSPC Zhongnuo Pharmaceutical (Shijiazuang) Co Ltd CN 050 041 Shijiazhuang, China	R1-CEP 2012-245-Rev. 00	26/01/2018	Química
Amoxicilina trihidrato (monografía número 260)	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd, GB TW8 9GS Londres, Reino Unido	R1-CEP 2000-010-Rev. 03	25/03/2014	Química
Amoxicilina trihidrato (monografía número 260)	North China Pharmaceutical Group Semisyntech Co Ltd CN 052 165 Shijiazhuang, China	R1-CEP 2004-074-Rev. 00	30/04/2013	Química
Amoxicilina trihidrato (monografía número 260)	Teva Pharmaceutical Industries Ltd IL 49131 Petach Tikva, Israel	R1-CEP 2004-146-Rev. 01	01/08/2013	Química
Amoxicilina trihidrato, códigos de materiales 472191, 472188, 472205, 451787, 440017, 440029, 452360 (monografía número 260)	Sandoz Industrial Products S.A. ES 08520 Les Franqueses Del Vallès, España	R2-CEP 1995-034-Rev. 06	12/11/2015	Química
Amoxicilina trihidrato (monografía número 260)	United Laboratories (Inner Mongolia) Co Ltd CN 015 000 Bayannaer, China	R0-CEP 2012-078-Rev. 02	08/02/2016	Química
Amoxicilina trihidrato (monografía número 260)	CSPC Zhongnuo Pharmaceutical (Shijiazuang) Co Ltd CN 050 041 Shijiazhuang, China	R1-CEP 2004-147-Rev. 00	22/04/2013	Química
Amoxicilina trihidrato Almería, España (monografía número 260)	DSM Sinochem Pharmaceuticals Netherlands B.V. NL 2613 AX Delft, Holanda	R1-CEP 2001-367-Rev. 04	05/02/2015	Química

SUSTANCIA	TITULAR DEL CERTIFICADO	NÚMERO DE CERTIFICADO	FECHA DE EMISIÓN	TIPO
Amoxicilina trihidrato Proceso enzimático (monografía número 260)	Aurobindo Pharma Ltd IN 500 038 Hyderabad, India	R0-CEP 2017- 037-Rev 00	06/12/2017	Química
Amoxicilina trihidrato Proceso enzimático (monografía número 260)	North China Pharmaceutical Group Semisyntech Co Ltd CN 052 165 Shijiazhuang, China	R0-CEP 2014- 220-Rev. 01	05/01/2017	Química
Amoxicilina trihidrato Toansa, India (monografía número 260)	DSM Sinochem Pharmaceuticals Netherlands B.V. NL 2613 AX Delft, Holanda	RI-CEP 2007- 226-Rev. 01	17/10/2014	Química
Amoxicilina trihidrato Proceso enzimático (monografía número 260)	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd GB UBI I IBT Stockley Park, Reino Unido	R0-CEP 2015- 064-Rev. 01	28/09/2017	Química
Amoxicilina trihidrato Proceso enzimático, compactado (monografía número 260)	North China Pharmaceutical Group Semisyntech Co Ltd CN 052 165 Shijiazhuang, China	R0-CEP 2017- 009-Rev. 00	06/04/2017	Química

Otros fabricantes del API de la amoxicilina deben presentar evidencia de cumplimiento con las GMP y la documentación de calidad del API en consonancia con las pautas de la OMS<sup>1</sup>.

El API de la amoxicilina debe cumplir con las especificaciones de la Farmacopea Internacional, la Farmacopea Europea y la Farmacopea de EE. UU., dependiendo de la política de control de calidad de la agencia de adquisiciones, o el equivalente correspondiente.

Preferentemente, la amoxicilina trihidrato se utiliza como forma peletizada. El equilibrio de la humedad relativa (equilibrium relative humidity, ERH) de la amoxicilina trihidrato utilizado como API, se debe controlar con cuidado mediante el secado adecuado para que no afecte otros aspectos de la fórmula. Preferentemente, el ERH debe ser inferior al 30 %; preferentemente, del 10 % al 20 %.

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. 2012. "Guidelines on Submission of Documentation for a Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Product for WHO Prequalification: Quality Part". Anexo 4 en: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Informe 46. Serie de informes técnicos de la OMS, n.º 970. Ginebra: OMS.

## Excipientes

Los excipientes de los comprimidos dispersables de amoxicilina incluyen diluyentes (celulosa microcristalina), desintegrantes (por ej., sílice coloidal anhidra, crospovidona) y lubricantes (por ej., estearato de magnesio) de comprimidos típicos.

Los comprimidos dispersables de amoxicilina pueden contener uno o más saborizantes y endulzantes para incrementar la aceptabilidad. La etiqueta debe indicar el nombre y la cantidad de las sustancias agregadas. Esas sustancias agregadas:

- Deben ser inocuas en las cantidades utilizadas.
- No deben exceder la cantidad mínima requerida para que proporcionen el efecto deseado.
- No deben perjudicar la biodisponibilidad, o la eficacia terapéutica o la seguridad de la preparación.
- No deben interferir con los ensayos y las pruebas utilizadas para determinar el cumplimiento con los estándares de las farmacopeas

La calidad de las materias primas de la fórmula puede afectar la estabilidad del producto. Los excipientes insolubles pueden disminuir el índice de disolución de la amoxicilina trihidrato. Por lo tanto, la fórmula debe contener la menor cantidad de excipientes posible con el fin de minimizar los efectos adversos en la estabilidad del producto.

## Proceso de fabricación

Los comprimidos dispersables de amoxicilina se deben fabricar mediante la granulación en seco o el método de compresión directa. No se recomienda el método de granulación húmeda porque la fórmula es muy sensible a las condiciones de humedad y temperatura.

## Empaque

Por lo general, los comprimidos dispersables de amoxicilina se empaquetan en blísteres (aluminio/PVC) o tiras (aluminio).

Se debe demostrar la aptitud del contenedor, incluidas las siguientes propiedades:

### Seguridad

- Declaraciones en cuanto al cumplimiento con las regulaciones de aditivos alimentarios adecuados (por ej., regulaciones de la FDA de EE. UU. o la UE)

### Protección

- El WVTR y el índice de LT según USP<671>

### Compatibilidad

- Datos sobre estabilidad acelerada y a largo plazo de los productos terminados empacados.

## Requisitos de bioequivalencia

La amoxicilina es un fármaco Clase I del BCS (alta solubilidad, alta permeabilidad), que cumple los requisitos para una bioexención dado que:

1. La forma de dosificación es de disolución rápida (como se define a continuación) y el perfil de disolución del producto de fuentes múltiples (genérico) es similar al del producto comparador en amortiguadores acuosos de pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8; mediante el método de la paleta a 75 rpm o el método del canastillo a 100 rpm y cumple con los criterios de la similaridad del perfil de disolución,  $f_2 \geq 50$  (o criterio estadístico equivalente).
2. Si el producto comparador y el producto de fuentes múltiples son de disolución rápida (como se define a continuación), se consideran equivalentes y no es necesario realizar una comparación de perfiles.

### Disolución muy rápida

Se considera que un producto es de disolución muy rápida cuando no menos del 85 % de la cantidad etiquetada del API se disuelve en 15 minutos a  $37 \pm 1$  °C con un dispositivo de paleta a 75 rpm o un dispositivo de canastillo a 100 rpm en un volumen de 900 ml o menos en cada uno de los siguientes medios:

- Solución o amortiguador de HCl con pH 1,2
- Amortiguador de acetato con pH 4,5
- Amortiguador de fosfato con pH 6,8

### Disolución rápida

Se considera que un producto es de disolución rápida cuando no menos del 85 % de la cantidad etiquetada del API se disuelve en 30 minutos a  $37 \pm 1$  °C con un dispositivo de paleta a 75 rpm o un dispositivo de canastillo a 100 rpm en un volumen de 900 ml o menos en cada uno de los siguientes medios:

- Solución o amortiguador de HCl con pH 1,2
- Amortiguador de acetato con pH 4,5
- Amortiguador de fosfato con pH 6,8

Se recomiendan los amortiguadores de las farmacopeas (por ej., Farmacopea Internacional) para usar en estos tres valores de pH. No se deben utilizar surfactantes en el medio de disolución. Se pueden utilizar enzimas (pepsina con pH 1,2 y pancreatina con pH 6,8) si el producto farmacéutico contiene gelatina (es decir, cápsulas o comprimidos) debido a la posibilidad de reticulación.

Se debe demostrar que los excipientes incluidos en la fórmula del producto de fuentes múltiples están debidamente establecidos para su uso en productos que contienen ese API y que los excipientes utilizados no generarán diferencias entre el producto comparador y el producto de fuentes múltiples con respecto a los procesos que afectan la absorción (por ej.,

mediante efectos en la motilidad gastrointestinal o interacciones con los procesos de transporte) o que pueden provocar interacciones que alteren la farmacocinética del API.

Por lo tanto, se recomienda que los excipientes utilizados estén presentes en el producto comparador o en otros productos que contienen el mismo API que el producto de fuentes múltiples y que tienen las autorizaciones de comercialización en países asociados con la ICH. Se deben identificar los excipientes que pueden afectar la biodisponibilidad del API (por ej., el manitol, el sorbitol o los surfactantes) y se debe realizar una evaluación de su impacto. Estos excipientes fundamentales no deben diferir cualitativamente y deben ser cuantitativamente similares entre el producto de prueba y el producto comparador.

## Guía sobre el enmascaramiento del sabor de la EMA<sup>2</sup>

### Evaluación cualitativa del sabor por un panel del sabor

La prueba del consumidor se considera la evaluación de un producto por parte de la mejor población. Se considera que los consumidores son individuos a quienes se evalúa previamente para verificar que son usuarios reales del producto probado, con particular interés en la calidad del producto. En consonancia con esta definición y teniendo en cuenta las diferencias sensoriales entre los adultos y los niños, es evidente que los niños como población objetivo son considerados el panel más adecuado para la evaluación del sabor de fórmulas pediátricas.

### Recomendaciones para realizar ensayos del sabor en niños

Para diseñar un estudio de palatabilidad en niños, los siguientes parámetros se deben considerar elementos clave:

- La prueba debe ser corta para adecuarse al período de atención de los niños.
- Debido a que los niños se distraen fácilmente, la prueba debe ser intrínsecamente motivadora y divertida.
- El procedimiento tiene que ser lo más fácil posible para que incluso los niños muy pequeños (por ej., preescolares) puedan entenderlo.
- Para asegurar que la evaluación sea confiable y prevenir la confusión y la fatiga del gusto, se debe limitar la cantidad de variantes probadas a un máximo de cuatro.

Los estudios de palatabilidad no se describen en ninguna guía regulatoria, pero deben considerarse como estudios clínicos realizados por personal calificado con la aprobación del comité de ética y el consentimiento informado de los padres o tutores, y el consentimiento del niño, si corresponde. Es posible que existan dificultades éticas al momento de diseñar estudios seguros y adecuados, en los que los niños puedan participar fácilmente.

---

<sup>2</sup> Agencia Europea de Medicamentos. 2005. *Reflection Paper: Formulation of Choice for the Paediatric Formulation*. EMA/CHMP/PEG/194810/2005. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf).

## **Participación y desempeño en la prueba**

Por lo general, se considera que los niños mayores de 4 años pueden participar en ensayos del sabor. Los niños más pequeños a menudo son más tímidos y reacios. Además, en algunas ocasiones, su capacidad de comprender y seguir las instrucciones es limitada; también es posible que pierdan el interés o tengan dificultades para concentrarse durante un período de prueba completo. El índice de fallos varía hasta el 50 %, según el diseño y la duración de la prueba. Además, por lo general, no pueden comunicar sus sentimientos y preferencias.

Con el fin de mejorar la comprensión y aumentar la motivación de los niños, se recomienda comenzar con altas concentraciones del agente de prueba a evaluar (saborizante o endulzante) o con componentes conocidos (por ej., saborizantes comunes) y seguir con los más específicos e inusuales (por ej., frutilla o cereza y luego maracuyá). En algunos casos, comenzar la prueba con altas concentraciones del agente de prueba (por ej., el endulzante) sería inadecuado debido al desagradable sabor dulce o el dejo amargo. Los procedimientos para eliminar el sabor anterior pueden incluir enjuagarse la boca, comer galletas saladas y un intervalo lo suficientemente largo entre las sesiones.

## **Evaluación sensorial: pruebas afectivas y analíticas, y clasificación**

Probablemente el punto más crítico de la evaluación sensorial es definir el objetivo. El objetivo de la prueba determinará el tipo y la edad de los sujetos y la metodología para diseñar, conducir e interpretar el estudio y sus resultados.

- La prueba afectiva incluye pruebas de aceptación/preferencia. Las preguntas típicas son “qué muestra prefieres”, “cuánto te gusta” y “qué es lo que no te gusta”.
- La prueba analítica requiere el uso de metodologías sensoriales objetivas que busquen determinar las características/propiedades de cada artículo de prueba, sin definir las medidas de aceptación/preferencia. Las pruebas analíticas responden preguntas como “qué muestra es más amarga” o “qué muestra es diferente”. Los métodos analíticos ayudan a definir las propiedades sensoriales de la preparación del producto medicinal y diferenciar entre las variantes, pero no predecir directamente cuánto gustará una variante. Por lo general, se utiliza como herramienta técnica para respaldar los propósitos de desarrollo/optimización.
- La clasificación es un método muy directo que se puede utilizar para la evaluación de preferencia o analítica (“clasifique las muestras en orden de preferencia” o “clasifique las muestras en orden ascendente de amargor”, respectivamente). La ventaja de este método es el procedimiento simple. Sin embargo, los resultados del estudio pueden estar distorsionados debido a la memoria y la atención limitadas del probador durante todo el período de prueba. Esta limitación puede ser más pronunciada según la edad de los sujetos participantes.

## **Principios de evaluación**

En la mayoría de los casos, se evalúan el olor, la textura, el gusto y el dejo, y a veces también la apariencia (por ej., si tiene color). El lenguaje del cuestionario debe ser simple, inteligible y

claro para todos los participantes, independientemente de la edad, las habilidades sociales y el nivel de desarrollo. Se recomienda utilizar términos de uso frecuente correspondientes a la edad de los participantes para describir estas propiedades:

- Dulce, salado, ácido y amargo para caracterizar el sabor
- Fino, grueso, viscoso, arenoso para representar la textura del artículo de prueba
- Dulce, salado, ácido y amargo, pero también astringente, entumecimiento o frescura para describir el deajo

Los siguientes dos principios para la evaluación del sabor se establecen en estudios de palatabilidad con niños: opinión verbal y escala hedónica facial.

- La opinión verbal seguida por la puntuación en una escala de (es decir, 1 a 5, donde 1 corresponde a muy bueno y 5 corresponde a muy malo) facilita la evaluación estadística de los datos obtenidos.
- La escala hedónica facial permite la expresión de preferencias mediante una escala pictórica.

Se considera que los niños menores de 5 a 6 años no son capaces de expresar las diferencias en la percepción del sabor mediante el uso del método preferencial. Se podría lograr una estimación confiable de las diferencias, en particular en este grupo etario (< de 5 años) utilizando las opiniones espontáneas del niño después de una pregunta de control. La escala hedónica facial no se puede utilizar solamente para discriminar entre los sabores de las fórmulas probadas en el grupo etario más joven. Los niños pequeños pueden relacionar las figuras con otras cosas aparte del sabor (por ej., cara feliz = no tengo que estar más en el hospital, cara triste = dolor o malestar). Las expresiones faciales y el patrón de comportamiento del sujeto (hacer caras pícaras, encogerse de hombros, vomitar o escupir la fórmula) también pueden reflejar la aceptación de la fórmula probada. Para asegurar un resultado confiable de un estudio de palatabilidad con niños pequeños, se sugiere involucrar a padres, tutores o proveedores de la salud en el estudio, y consultarles sobre el malestar u otras observaciones relacionadas con la aceptación del medicamento del estudio. Debido a que los niños más grandes juzgan de manera más crítica que los más pequeños, pueden discriminar entre las fórmulas tanto mediante la opinión verbal como la escala hedónica.

Independientemente de la edad de los niños y del principio de evaluación seleccionado, se sugiere incluir en el cuestionario preguntas finales de la evaluación general de sabor de la fórmula, como “qué fórmula es mejor” o “qué fórmula sabe peor”. Se pueden utilizar enfoques similares para la evaluación del sabor utilizado: “cuál de los sabores que probaste te gustó más” o “cuál es el que menos te gustó”.



# REHIDRATACIÓN ORAL

## SOLUCIÓN

### INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

La solución de rehidratación oral (oral rehydration solution, ORS) es una mezcla en polvo de cloruro de sodio y glucosa, cloruro de potasio y citrato de sodio. Se debe disolver en el volumen de agua indicado y tiene el fin de prevenir y tratar la deshidratación por diarrea, incluida la terapia de mantenimiento.

La OMS y la UNICEF recomiendan el uso conjunto de la ORS y el cinc para asegurar el tratamiento eficaz de la diarrea<sup>12</sup>. La ORS reemplaza los fluidos y las sales esenciales perdidos a través de la diarrea. El cinc disminuye la duración y la gravedad de un episodio y reduce el riesgo de recurrencia en el corto plazo. La ORS y el cinc son productos altamente eficaces y económicos para el tratamiento de la diarrea infantil que puede prevenir la muerte en hasta un 93 % de los casos de diarrea.

La ORS está incluida en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS, y en *Priority Medicines for Mothers and Children (Medicamentos Prioritarios para Madres y Niños)*, así como en las EML y las pautas de tratamiento nacionales para el tratamiento de la diarrea infantil en muchos países con alta incidencia. Además, la Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Básicos para la Supervivencia de Mujeres y Niños también enumera la ORS como producto básico de salvamento identificado y aprovechado para la ampliación y el acceso.

*Nota:* En 2005, la OMS y UNICEF recomendaron un cambio de la ORS estándar a una fórmula mejorada de menor osmolaridad para combinar con el suplemento de cinc.

---

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. 2005. *The Treatment of Diarrhea: A Manual for Physicians and other Senior Health Workers*. Ginebra: OMS. Disponible en [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9241593180/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241593180/en/).

<sup>2</sup> Organización Mundial de la Salud. 2006. *Implementing the New Recommendations on the Clinical Management of Diarrhea: Guidelines for Policy Makers and Programme Managers*. Ginebra: OMS. Disponible en [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9241594217/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241594217/en/).

## CONSIDERACIONES CLAVE EN LA ADQUISICIÓN

1. La adquisición debe llevarse a cabo a través de fuentes confiables. Esto incluye fabricantes aprobados por la UNICEF y aquellos con un registro comprobado de productos de calidad.
2. Adquiera solo ORS que se fabrique como producto farmacéutico que cumple con todos los requisitos de las GMP. La ORS se considera un medicamento por su inclusión en la EML de la OMS; por lo tanto, la adquisición se debe basar en la calidad del producto.
3. Los compradores deben enfocarse en la calidad del producto para asegurar que sea seguro para el uso del paciente.

## CONSIDERACIONES CLAVE SOBRE LA CALIDAD

### **Especificaciones del producto**

La ORS adquirida debe tener una composición que coincida con la descrita en la sección “Especificaciones del producto” más abajo. La OMS y la UNICEF actualmente recomiendan el uso de la ORS con baja osmolaridad, con una osmolaridad total de 245 mOsm/l, en lugar de la ORS estándar que tiene una osmolaridad total de 311 mOsm/l, debido a su mayor efectividad.

La ORS adquirida debe contener solo cuatro ingredientes (glucosa, cloruro de sodio, cloruro de potasio y citrato trisódico) en las concentraciones que se describen en la sección “Especificaciones del producto” más abajo. El agregado de otros ingredientes, como otros minerales (en especial, cinc) o vitaminas, no ha demostrado mejorar la eficacia de la solución. Por esta razón, ni la UNICEF ni la OMS aprueban ni proporcionan ORS con aditivos para el uso en el tratamiento de la diarrea infantil. Los ingredientes adicionales deben estar claramente descritos en el empaque. Los fabricantes deben demostrar el valor clínico, la seguridad y la estabilidad química.

### **Empaque y etiquetado**

La ORS se debe empaquetar en bolsas de papel de aluminio multicapas, ya que el producto puede verse afectado en condiciones ambientales de mucha humedad. El compuesto de polietileno (interior), aluminio (medio) y poliéster o algún otro compuesto de recubrimiento adecuado (exterior) ha demostrado ser una combinación satisfactoria para empaquetar la ORS. Sin embargo, la estabilidad del producto también depende de estas condiciones: la materia prima está seca, el sellado es perfecto y el producto se almacena de forma adecuada.

La ORS se debe adquirir con un empaque diseñado de la siguiente manera: (1) la masa neta total y la masa de los contenidos de cada parte, ambas expresadas en gramos; (2) el volumen de agua necesario para reconstituir la solución; (3) instrucciones para la preparación de la solución y su administración; y (4) una advertencia de que la solución que no se use dentro de las 24 horas de la preparación, se debe desechar.

### **Almacenamiento, transporte y distribución**

La ORS es estable a temperatura ambiente y no requiere cadena de frío.

<b>Nombre del producto medicinal</b>	Sales de rehidratación oral de baja osmolaridad																											
<b>Forma farmacéutica</b>	<p>Polvo oral</p> <p>Polvo blanco, cristalino; inoloro</p> <p>Nota: Las fórmulas recomendadas de ORS pueden producirse en tres formas de dosificación: polvo, comprimidos y líquida. Este documento se encarga solo de la producción de ORS en forma de polvo, cual también es la forma de dosificación que se encuentra en la EML de la OMS.</p>																											
<b>Composición cualitativa y cuantitativa</b>	<p><b>Composición de la ORS</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>COMPONENTE</th> <th>FÓRMULA QUÍMICA</th> <th>CONCENTRACIÓN (g/l)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cloruro de sodio</td> <td>NaCl</td> <td>2,6</td> </tr> <tr> <td>Glucosa, anhidra</td> <td>C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub></td> <td>13,5</td> </tr> <tr> <td>Cloruro de potasio</td> <td>KCl</td> <td>1,5</td> </tr> <tr> <td>Citrato trisódico, dihidrato</td> <td>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>7</sub>·2H<sub>2</sub>O</td> <td>2,9</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Concentraciones obtenidas de la disolución en agua potable</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>COMPONENTE</th> <th>CONCENTRACIÓN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sodio</td> <td>75 mmol/l</td> </tr> <tr> <td>Cloruro</td> <td>65 mmol/l</td> </tr> <tr> <td>Glucosa, anhidra</td> <td>75 mmol/l</td> </tr> <tr> <td>Potasio</td> <td>20 mmol/l</td> </tr> <tr> <td>Citrato</td> <td>10 mmol/l</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Osmolaridad total: 245 mOsm/l</b></p> <p>Esta composición de ORS ha pasado extensas evaluaciones clínicas y pruebas de estabilidad. Los valores farmacocinéticos y terapéuticos de las sustancias son los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La glucosa facilita la absorción del sodio (y por lo tanto, del agua) en una molaridad de 1:1 en el intestino fino.</li> <li>– El sodio y el potasio son necesarios para reemplazar las pérdidas de estos iones esenciales durante la diarrea (y los vómitos).</li> <li>– El citrato corrige la acidosis que se produce como resultado de la diarrea y la deshidratación.</li> </ul> <p>La ORS puede contener excipientes farmacéuticos (por ej., agente de flujo adecuado en</p>	COMPONENTE	FÓRMULA QUÍMICA	CONCENTRACIÓN (g/l)	Cloruro de sodio	NaCl	2,6	Glucosa, anhidra	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	13,5	Cloruro de potasio	KCl	1,5	Citrato trisódico, dihidrato	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Na <sub>3</sub> O <sub>7</sub> ·2H <sub>2</sub> O	2,9	COMPONENTE	CONCENTRACIÓN	Sodio	75 mmol/l	Cloruro	65 mmol/l	Glucosa, anhidra	75 mmol/l	Potasio	20 mmol/l	Citrato	10 mmol/l
COMPONENTE	FÓRMULA QUÍMICA	CONCENTRACIÓN (g/l)																										
Cloruro de sodio	NaCl	2,6																										
Glucosa, anhidra	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	13,5																										
Cloruro de potasio	KCl	1,5																										
Citrato trisódico, dihidrato	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Na <sub>3</sub> O <sub>7</sub> ·2H <sub>2</sub> O	2,9																										
COMPONENTE	CONCENTRACIÓN																											
Sodio	75 mmol/l																											
Cloruro	65 mmol/l																											
Glucosa, anhidra	75 mmol/l																											
Potasio	20 mmol/l																											
Citrato	10 mmol/l																											

cantidades mínimas para mejorar las características de flujo) y los agentes saborizantes. Algunos artículos describen que una cantidad de niños con deshidratación leve a moderada se niegan a beber la ORS por su fuerte sabor salado<sup>3</sup>. El Programa de Control de Enfermedades Diarreicas (Control of Diarrhoeal Diseases, CDD) realizó un estudio de seguridad/eficacia en Egipto y un estudio de aceptabilidad en Filipinas de las ORS saborizadas y con color.<sup>4</sup> Los resultados de estos estudios demostraron que no existen ventajas ni desventajas en las ORS saborizadas y con color en comparación con las ORS estándar en cuanto a seguridad, aceptabilidad y uso correcto. Por este motivo, y con la intención de facilitar la disponibilidad de un medicamento esencial a un bajo precio en el sistema de salud pública, la UNICEF y la OMS recomiendan que los gobiernos utilicen la composición de ORS que contiene solo los cuatro ingredientes básicos necesarios para tratar de manera eficaz la deshidratación por diarrea. La ORS producida para uso en el sector privado (ventas comerciales) e indicada para la prevención y el tratamiento de la deshidratación por diarrea puede contener agentes saborizantes y colorantes. En la práctica, por lo general, se necesitan dos o más tipos de saborizante, y se les agrega sacarina para aumentar el efecto. Los ingredientes utilizados para saborizar las ORS deben estar enumerados como “generalmente reconocidos como seguros” para el uso planeado por la FDA o por la Asociación de Fabricantes de Extractos Saborizantes de EE. UU. Es responsabilidad del fabricante demostrar la eficacia clínica, la seguridad y la estabilidad química de esos productos.

### **Empaque y presentación**

La ORS es un polvo para dilución en 200 ml, 500 ml y 1 l. Los productos se empacan en bolsas laminadas con sellado hermético. Las bolsas pueden ser multicapas con papel de aluminio o papel de polietileno.

Por lo general, se recomienda la bolsa de papel aluminio multicapas para la ORS. El compuesto de polietileno (interior), aluminio (medio) y poliéster o algún otro compuesto de recubrimiento adecuado (exterior) ha demostrado ser una combinación satisfactoria para empaclar la ORS.

Las configuraciones de empaque de la ORS adquiridos por la UNICEF son:

- ORS de baja osmolaridad, 20,5 g/l l
- ORS de baja osmolaridad, 10,2 g/0,5 l

La OMS recomienda la combinación de ORS y cinc para asegurar el tratamiento eficaz de la diarrea; para mejorar el cumplimiento, algunos fabricantes ofrecen otro empaque de ORS y cinc en conformidad con las pautas de protocolo del tratamiento de la OMS con el fin de estar en línea con el régimen de tratamiento.

Las configuraciones de empaque de la ORS adquiridos por la UNICEF son:

- ORS de baja osmolaridad, 2 bolsas por 1 l + comprimidos dispersables de cinc 20 mg, blíster de 10, empacados juntos en una caja
- ORS de baja osmolaridad, 4 bolsas por 0,5 l + comprimidos dispersables de cinc 20 mg, blíster de 10, empacados juntos en una caja

<sup>3</sup> Loo, D. M. 1., F. van der Graaf, y W. T. Ten. 2004. “The Effect of Flavoring Oral Rehydration Solution on Its Composition and Palatability”. *J Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 39(5):545–8.

<sup>4</sup> Disponible en

[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69227/WHO\\_FCH\\_CAH\\_06.1.pdf;jsessionid=A426B006186DD09F4F593604F6D66435?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69227/WHO_FCH_CAH_06.1.pdf;jsessionid=A426B006186DD09F4F593604F6D66435?sequence=1)

## SUMINISTRO



En general, los productos precalificados por el PQP de la OMS o aprobados por una SRA se consideran de calidad asegurada y su adquisición es altamente recomendada. A falta de productos precalificados por la OMS, aprobados por la SRA o recomendados por el ERP, se puede considerar la adquisición de otros medicamentos de fuentes confiables, como fabricantes aprobados por los organismos de la ONU. De otro modo, la agencia de adquisiciones puede realizar su propio control de calidad, como se describe en el Módulo II.

### Productos precalificados por la OMS

La ORS no está incluida en el PQP de la OMS. Por lo tanto, no hay productos de ORS precalificados por la OMS disponibles.

### Productos aprobados por una SRA

Hasta febrero de 2018, no hay productos de ORS aprobados en los países de las SRA en la misma fórmula y concentración que se describen en la sección “Especificaciones del producto”<sup>5</sup>.

Cuando los fabricantes declaran que su producto está aprobado por una SRA, deben proporcionar la siguiente información o los siguientes documentos para verificar la aprobación de la SRA:

- Una copia de la autorización de comercialización emitida por la SRA de referencia.
- La información del producto aprobado (por ejemplo, el resumen de las características del producto, el folleto informativo para el paciente y las etiquetas de la SRA de referencia).
- Una declaración que confirme que el FPP (incluidos, entre otros, la composición/fórmula, concentración, fabricación, especificaciones, empaque, información del producto) será, en todos los aspectos, igual al producto aprobado por la SRA mencionada.
- Una muestra del producto.

El comprador puede cotejar la información presentada con los sitios web correspondientes de la NMRA:

- FDA de EE. UU.: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Autoridades reguladoras de la UE: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en)
- Swissmedic: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/services/authorized-medicines/human-and-veterinary-medicines.html>

---

<sup>5</sup> Los productos de ORS aprobados en los países de las SRA tienen diferentes fórmulas y concentraciones. Además, la ORS se considera un medicamento de venta libre, que algunas SRA no incluyen en las bases de datos de los medicamentos aprobados que se publican en sus sitios web, lo cual dificulta encontrar productos de ORS aprobados por una SRA.

- Health Canada: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>
- TGA, Australia: <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

## Recursos confiables

Los siguientes fabricantes de ORS están enumerados por la UNICEF como fuentes de adquisición aprobadas<sup>6</sup>:

- CHI Pharmaceuticals, Nigeria
- FDC Ltd, India
- KBI, Alemania
- Renata Ltd, Bangladesh
- Universal Corporation Ltd, Kenia

Se recomienda verificar la información actualizada en el sitio web de la UNICEF al momento de la adquisición.

## Productos relacionados

Los productos de ORS aprobados en el Reino Unido<sup>7</sup> contienen glucosa monohidrato 17,9 g/l, cloruro de sodio 2,35 g/l, cloruro de potasio 1,5 g/l, citrato de sodio dihidrato 1,95 g/l y ácido cítrico anhidro 0,64 g/l. Está disponible en bolsas de 200 ml. Al disolverlo en 200 ml de agua, cada bolsa de ORS proporcionará el equivalente a: glucosa 90 mmol/l, sodio 60 mmol/l, potasio 20 mmol/l, cloruro 60 mmol/l y citrato 10 mmol/l.

Los productos de ORS aprobados en Australia<sup>8</sup> contienen glucosa monohidrato 17,8 g/l, cloruro de sodio 2,35 g/l, cloruro de potasio 1,5 g/l y citrato de sodio 2,65 g/l. Está disponible en bolsa de 200 ml. Al disolverlo en 200 ml de agua, cada bolsa de ORS proporcionará el equivalente a: glucosa 90 mmol/l, sodio 63 mmol/l, potasio 20 mmol/l, cloruro 60 mmol/l y citrato 11 mmol/l.

Si bien se recomienda la fórmula de ORS de la sección “Especificaciones del producto”, las fórmulas aprobadas en el Reino Unido y Australia que aparecen anteriormente también cumplen con los criterios de fórmulas de ORS aceptables de la OMS y la UNICEF<sup>9</sup>. Estos criterios están enumerados a continuación; se refieren a las características deseadas de la solución después de que se ha preparado de acuerdo con las instrucciones del empaque:

- La concentración total de la sustancia (incluida la contribuida por la glucosa) debe estar dentro del rango 200–310 mmol/l.
- Concentración de la sustancia individual:

---

<sup>6</sup> Disponible en

[https://www.unicef.org/supply/files/Amoxicillin\\_DT\\_Product\\_Profile\\_and\\_Supply\\_Update.pdf](https://www.unicef.org/supply/files/Amoxicillin_DT_Product_Profile_and_Supply_Update.pdf).

<sup>7</sup> <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1512713009284.pdf>

<sup>8</sup> <http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=oral+rehydration+salt&collection=tga-artg&profile=record>.

<sup>9</sup> Organización Mundial de la Salud. 2002. “New Formula Oral Rehydration Solution”. En *WHO Drug Information*. Vol. 16, No. Ginebra: OMS. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4950e/2.4.html>.

- La concentración de glucosa debe al menos igualar la de sodio, pero no debe exceder los 111 mmol/l.
- El sodio debe estar dentro del rango de 60–90 mEq/ o mmol/l.
- El sodio debe estar dentro del rango de 15–25 mEq/ o mmol/l.
- El citrato debe estar dentro del rango de 8–12 mmol/l.
- El cloruro de sodio debe estar dentro del rango de 50–80 mEq/ o mmol/l.

Otras fórmulas de ORS que existen en el mercado incluyen las siguientes:

#### Bicarbonato de ORS

- El citrato trisódico dihidrato se puede reemplazar por 2,5 g/l de bicarbonato de sodio,  $\text{NaHCO}_3$ . Sin embargo, debido a que la estabilidad de esta última fórmula en condiciones tropicales es muy baja, se recomienda solo en ORS fabricadas para uso inmediato, o en las que el bicarbonato de sodio se empaque en otro envase.
- Esta fórmula también permitirá el uso de 14,85 g/l de glucosa monohidrato,  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , en lugar de glucosa anhidra.
- El título de las dos fórmulas se puede distinguir de la siguiente forma: “ORS citrato” u “ORS carbonato de hidrógeno” (bicarbonato). El título de la ORS utilizado sin calificación implica que el producto es la fórmula de citrato.

## ALMACENAMIENTO, ESTABILIDAD Y DEGRADACIÓN



La ORS que contiene citrato (en lugar de bicarbonato) es estable a temperatura/humedad ambiente y es poco probable que sufra una degradación significativa como resultado del calor y la humedad si se la fabrica, almacena y sella de forma adecuada.

Vida útil: de 2 a 3 años, según el fabricante. Se recomienda revisar la etiqueta del producto antes de usar.

Condiciones de almacenamiento: la ORS se debe guardar en un envase sellado; si se requiere un polvo suelto, se debe almacenar en un empaque hermético, preferentemente con laminado de aluminio. La monografía de la USP sobre la ORS recomienda la preservación en un contenedor hermético y evitar las temperaturas de más de 30 °C.

La ORS no necesita estar en cadena de frío.

Deseche la solución que no se use dentro de las 24 horas después de la preparación.

## ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO



El producto debe cumplir con las especificaciones de la farmacopea, como las de la Farmacopea Internacional, la Farmacopea de EE. UU. y la Farmacopea Británica, dependiendo de la política de control de calidad de la agencia de adquisiciones, o el equivalente correspondiente.

Los parámetros de prueba y los criterios de aceptación de las dos farmacopeas son similares. Las monografías de la USP y la BP se aplican a las fórmulas de ORS que contienen bicarbonato de sodio o citrato de sodio, mientras que la de la

## Rehidratación oral

Farmacopea Internacional se aplica solo a las fórmulas de ORS que contienen citrato trisódico.

Tabla ORS-1. Especificaciones de la Farmacopea Internacional para la ORS

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
<b>Identificación</b>		
a) Azúcar	Se derrite con el calor; primero se pone amarilla, luego marrón, se hincha y se quema, y produce un olor a azúcar quemado.	En consonancia con la monografía de la IP sobre la ORS
b) Sodio	La solución de prueba produce la reacción A descrita en 2.1 Pruebas de identificación generales, como característica del sodio.	2.1 Pruebas de identificación generales
c) Potasio	Se produce un precipitado amarillo anaranjado.	En consonancia con la monografía de la IP sobre la ORS
d) Cloruros	Una alícuota de 5 ml de la solución de prueba produce la reacción A descrita en 2.1 Pruebas de identificación generales, como característica de los cloruros.	2.1 Pruebas de identificación generales
e) Citratos	Una alícuota de 5 ml de la solución de prueba después de la neutralización produce la reacción A descrita en 2.1 Pruebas de identificación generales, como característica de los citratos.	2.1 Pruebas de identificación generales
f) Glucosa	Se produce un precipitado rojo copioso (glucosa).	En consonancia con la monografía de la IP sobre la ORS
Uniformidad de la masa	No más de dos de las masas individuales se desvían de la masa promedio por más del 5 % y ninguna se desvía por más del 10 %.	En consonancia con la monografía de la IP sobre la ORS
Pérdida en el secado	A 50 °C, no pierde más de 20 mg/g.	En consonancia con la monografía de la IP sobre la ORS
pH de la solución reconstituida	7,0–8,8	En consonancia con la monografía de la IP sobre la ORS
<b>Ensayos</b>		
a) Sodio	90 %–110 %	1.8 Espectrometría atómica: emisión y absorción
b) Potasio	90 %–110 %	1.8 Espectrometría atómica: emisión y absorción
c) Cloruro	90 %–110 %	Titulación, en consonancia con la monografía de la IP sobre la ORS
d) Citrato	90 %–110 %	2.6 Titulación no acuosa, Método A
e) Glucosa	90 %–110 %	Rotación óptica, en consonancia con la monografía de la IP sobre la ORS

Tabla ORS-2. Especificaciones de la Farmacopea de EE. UU. para la ORS

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
<b>Identificación</b>		
a) Sodio	La muestra presenta un color amarillo intenso a una llama no luminosa.	En consonancia con la monografía de la USP sobre la ORS
b) Potasio	La muestra presenta un color violeta a una llama no luminosa. Debido a que la presencia de pequeñas cantidades de sodio enmascara el color, elimine el color amarillo producido por el sodio mirando a través de un filtro azul que bloquee la emisión a 589 nm (sodio), pero que sea transparente a la emisión de 404 nm (potasio).	En consonancia con la monografía de la USP sobre la ORS
c) Cloruro	Cumple con los requisitos.	USP<191>
d) Bicarbonato (si está presente)	Si contiene bicarbonato de sodio, se disuelve por efervescencia, y el gas recolectado de esa forma cumple con los requisitos.	USP<191>
e) Citrato	Si contiene citrato de sodio, cumple con los requisitos.	USP<191>
f) Dextrosa (Glucosa)	Si contiene dextrosa, se forma un precipitado rojo copioso de óxido cuproso.	En consonancia con la monografía de la USP sobre la ORS
<b>Ensayo</b>		
a) Dextrosa	90 %–110 %	USP<781A>, Rotación angular
b) Sodio y potasio	90 %–110 %	Fotometría, en consonancia con la monografía de la USP sobre la ORS
c) Cloruro	90 %–110 %	Titulación, en consonancia con la monografía de la USP sobre la ORS
d) Bicarbonato (si está presente)	90 %–110 %	Titulación, en consonancia con la monografía de la USP sobre la ORS
e) Citrato (si está presente)	90 %–110 %	USP<345>, Ensayo para el ácido cítrico/citrato y el fosfato
Llenado mínimo	El peso neto promedio de los contenidos de los 10 contenedores es NLT de la cantidad etiquetada, y el peso neto de los contenidos de cualquier contenedor individual es NLT del	USP<755>

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
	95 % y NMT del 105 % de la cantidad etiquetada. Si los contenidos de NMT de 1 contenedor son menos del 95 %, pero NLT del 90 % de la cantidad etiquetada, o más del 105 %, pero NMT del 110 % de la cantidad etiquetada, determine el peso neto de los contenidos de 20 contenedores más. Si el peso neto promedio de los contenidos de 30 contenedores es NLT de la cantidad etiquetada, y el peso neto de los contenidos de NMT de 1 de los 30 contenedores es menor que el 95 %, pero NLT del 90 % de la cantidad etiquetada, o más del 105 %, pero NMT del 110 % de la cantidad etiquetada.	
pH de la solución reconstituida	7,0–8,8	USP<791>
Pérdida en el secado	A 50 °C, NMT 1,0 %	USP<731>

Tabla ORS-3. Especificaciones de la Farmacopea Británica para la ORS

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Identificación		
a) Glucosa	Cuando se calienta solución cupri-tartárica RI, se produce un precipitado copioso de óxido de cobre (i).	En consonancia con la monografía de la BP sobre la ORS
b) Potasio	Produce la reacción B característica de la sales de potasio.	Apéndice VI
c) Sodio	Produce la reacción A característica de las sales de sodio.	Apéndice VI
d) Cloruros	Produce la reacción A característica de la sales de cloruro.	Apéndice VI
e) Citratos (si están presentes)	Produce las reacciones A y B características de los citratos.	Apéndice VI
f) Bicarbonato de sodio (si está presente)	Se produce una efervescencia vigorosa.	En consonancia con la monografía de la BP sobre la ORS

Rehidratación oral

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Ensayo		
a) Potasio	90 %-110 %	Apéndice II D
b) Sodio	90 %-110 %	Apéndice II D
c) Cloruros	90 %-110 %	Titulación, en consonancia con la monografía de la BP sobre la ORS
d) Citrato (si está presente)	90 %-110 %	Apéndice VIII A
e) Bicarbonato (si está presente)	90 %-110 %	Titulación, en consonancia con la monografía de la BP sobre la ORS
f) Glucosa	90 %-110 %	Apéndice V F
Uniformidad de la masa	Cumple con requisitos	Apéndice XII C

A continuación, se enumeran las pruebas adicionales de los productos de ORS recomendadas por la OMS:

**Sellado (solo si se empaca en laminado de aluminio)**

A manera de prueba de control durante el proceso, controle 10 paquetes cada 10–20 minutos.

Envuelva los paquetes y sumérjalos en agua en un desecador de vacío o un dispositivo equivalente. Aplique un vacío de 18kPa (15 cm de mercurio o -0,8 bar) y mantenga por un minuto. Verifique si no hay un hilo delgado de burbujas que indiquen una fuga de aire. Reestablezca la presión normal y abra los paquetes para verificar si no penetró agua.

Si se observa penetración de agua (fuga), busque la razón (por ej., suciedad en las mordazas de sellado, arrugas, agujeritos en el laminado, producto sellado con laminado), y devuelva el lote si es necesario.

**Apariencia del producto:**

Polvo blanco, cristalino, inoloro.

**Apariencia de la solución**

Disuelva todos los contenidos de un paquete de ORS o aproximadamente 20,5 g de la mezcla en 1000 ml de agua.

La solución debe ser clara e inolora, o debe tener solo un tono amarillo pálido.



# PARTE I: DATOS CLÍNICOS

## Indicaciones terapéuticas

La ORS se indica para el tratamiento de la diarrea y la pérdida de fluidos debido a la diarrea en bebés, niños y adultos.

## Posología, método y duración de la administración

La cantidad de solución ORS que se necesita para la rehidratación se calcula según el peso del niño. La cantidad de solución requerida también depende del estado de deshidratación del niño. Los niños con signos de deshidratación más marcados o quienes siguen con evacuaciones acuosas frecuentes necesitarán más solución que los que tienen signos menos marcados o que no tienen evacuaciones frecuentes de este tipo. Si un niño quiere más que la cantidad estimada de solución ORS, y no hay signos de sobrehidratación, puede darle más.

La cantidad aproximada de solución ORS en las primeras 4 horas:

- Menos de 4 meses/menos de 5 kg: 200–400 ml
- 4–11 meses/5–7,9 kg: 400–600 ml
- 12–23 meses/8–10,9 kg: 600–800 ml
- Hasta 4 años/11–15,9 kg: 800–1200 ml
- Hasta 14 años/16–29,9 kg: 1200–2200 ml
- 15 años o más/30 kg o más: 2200–4000 ml

### Notas

Utilice la edad del paciente solo cuando no se conoce el peso. La cantidad también se puede estimar mediante la multiplicación del peso del niño en kg por 75 ml.

Durante las etapas iniciales de la terapia, mientras aún se está deshidratado, los adultos pueden consumir hasta 750 ml por hora, si es necesario, y los niños, hasta 20 ml/kg de peso corporal por hora.

Se puede continuar con la alimentación normal después de corregir el déficit de líquidos inicial. La lactancia debe continuar entre las administraciones de ORS.

Los párpados con edemas (hinchados) son signo de sobrehidratación. Si esto ocurre, deje de administrar solución ORS, pero de leche materna o agua, y alimentos. No administre diuréticos. Cuando el edema haya desaparecido, vuelva a administrar solución ORS o líquidos caseros, de acuerdo con el Plan de Tratamiento A de la OMS (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43209/1/9241593180.pdf>).

Después de 4 horas, reevalúe al niño por completo. Luego, decida el próximo tratamiento que le indicará:

- Si han aparecido signos de deshidratación grave, se debe comenzar una terapia IV de acuerdo con el Plan de Tratamiento C de la OMS (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43209/1/9241593180.pdf>). Sin embargo, esto es muy inusual y solo ocurre en niños que beben poca solución ORS y tienen muchas evacuaciones acuosas con frecuencia durante el período de rehidratación.
- Si el niño aún tiene signos de deshidratación, continúe la terapia de rehidratación oral repitiendo el tratamiento que se describe anteriormente. Al mismo tiempo, comience a ofrecer alimentos, leche y otros líquidos, como se describe en el Plan de Tratamiento A de la OMS (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43209/1/9241593180.pdf>), y reevalúe al niño con frecuencia.
- Si no hay signos de deshidratación, se debe considerar que el niño ya está completamente rehidratado.

## Contraindicaciones

La ORS está contraindicada en pacientes que evidencien las siguientes afecciones: cirrosis del hígado, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda y crónica, cardiopatía isquémica, insuficiencia adrenocortical, parálisis periódica hipercalémica, hipercalemia, estados de hipoventilación, agotamiento del cloruro debido a la pérdida continua de fluidos gástricos, alcalosis metabólica o respiratoria, hipocalcemia, estados hiperosmolares en anuria u oliguria, edemas por retención de sodio, hipertensión, edema o toxemia del embarazo periféricos o pulmonares, vómitos, diarrea y deshidratación graves que requieren terapia de líquidos, malabsorción de la dextrosa, diabetes mellitus, deficiencia de tiamina, desnutrición grave, hemodilución, hipofosfatemia, sépsis y trauma.

La ORS también está contraindicada en pacientes que se encuentran en tratamiento con lo siguiente: fármacos que retienen el sodio (por ej., corticoesteroides, NSAID, carbenoxolona) o diuréticos que producen alcalosis hipoclorémica.

## Advertencias y precauciones especiales para el uso

Administre con cuidado en casos de deshidratación aguda, calambres por calor, destrucción extensa de tejidos o si los pacientes están tomando diuréticos ahorradores de potasio. El uso simultáneo con otros medicamentos que contienen potasio puede precipitar la hipercalemia.

Es muy importante disolver la ORS en el volumen correcto de agua. Una solución débil no contendrá la concentración óptima de glucosa y electrolitos, y una solución fuerte puede aumentar el desequilibrio de electrolitos. La diarrea puede tener consecuencias muy graves en niños menores de 3 años. Debe buscar asesoramiento médico de inmediato. En otros grupos etarios, consulte a un médico si los síntomas persisten por más de 24–48 horas.

Si se presentan náuseas y vómitos con la diarrea, al principio debe beber cantidades pequeñas y frecuentes de ORS. En el caso de los bebés, debe obtener asistencia médica de inmediato. Utilice la solución dentro de 1 hora de la reconstitución, o dentro de las 24 horas si se encuentra en el refrigerador.

Vea también la sección “Sobredosis” abajo.

## Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

### **Bicarbonato de sodio**

Aumenta la excreción de litio, lo cual causa una concentración reducida de litio en el plasma.

### **Cloruro de potasio**

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (angiotensin converting enzyme, ACE) (hipercalemia); ciclosporina (alto riesgo de hipercalemia); diuréticos ahorradores de potasio donde se puede producir una hipercalemia. No se conocen interacciones con otros activos.

Para obtener más detalles, vea también la sección “Contraindicaciones”.

## Embarazo y lactancia

El uso en pacientes con preeclampsia está contraindicado. El producto solo se debe administrar si el beneficio esperado para la madre supera el posible riesgo para el feto o el neonato.

## Efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas

La ORS no tiene influencia sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

## Efectos no deseados

Se han informado los siguientes efectos adversos, aunque más frecuentemente después de cantidades excesivas: hipernatremia, edema, náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, sed, salivación reducida, lagrimeo, sudoración, fiebre, taquicardia, insuficiencia renal, paro respiratorio, dolor de cabeza, mareos, agitación, irritabilidad, debilidad, espasmos musculares, coma, convulsiones, hipercalemia, úlcera gastrointestinal, alcalosis metabólica, hipertoncicidad muscular, flatulencias, deshidratación y presión arterial alta.

## Sobredosis

La sobrecarga isoosmótica se controla mediante la restricción de la ingesta de sodio, potasio y agua, y medidas para aumentar la producción renal de sodio, potasio y agua con “diuréticos de asa” (por ej., la furosemida).

## PARTE 2: CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL CONTROL DE CALIDAD<sup>1</sup>

La información presente en este anexo tiene el fin de ayudar a las agencias de adquisición que planean realizar una precalificación completa de los productos de ORS. Al evaluar toda la documentación de calidad/CMC, los asesores deben considerar la siguiente información particular sobre la ORS.

### Materias primas (ingredientes clave)

#### Glucosa

El uso de glucosa para la preparación de ORS no requiere un grado farmacéutico libre de pirógenos como el que se utiliza para las preparaciones parenterales. Por lo tanto, una calidad de “grado oral” es completamente aceptable, dado que la calidad está dentro de los límites establecidos en la monografía de las farmacopeas (Farmacopea Internacional, Europea, Británica o de Estados Unidos).

Si esa calidad no está disponible, o los límites establecidos en las especificaciones resultan ser una restricción grave para el establecimiento de la producción local y el abastecimiento de la ORS en general, se puede adoptar el alimento estándar.

Solo se recomienda la glucosa anhidra. El contacto de la glucosa monohidrato con el citrato trisódico y la exposición prolongada a condiciones tropicales (calor y humedad) pueden provocar la licuefacción de toda la mezcla.

Cuando haya instalaciones de control microbiológico adecuadas disponibles, se recomienda verificar la pureza microbiológica de la glucosa.

#### Cloruro de sodio

Se recomienda el grado farmacéutico y las especificaciones deben estar en consonancia con la monografía de una farmacopea (Farmacopea Internacional, Europea, Británica o de Estados Unidos).

Si el cloruro de sodio se produce a nivel local, pero no tiene el grado farmacéutico mencionado, se puede aplicar un estándar de calidad del grado alimenticio.

---

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. 2006. *Oral Rehydration Salts: Production of the New ORS*. OMS: Ginebra. Disponible en [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69227/1/WHO\\_FCH\\_CAH\\_06.1.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69227/1/WHO_FCH_CAH_06.1.pdf).

### **Cloruro de potasio**

Se recomienda el grado farmacéutico y las especificaciones deben estar en consonancia con la monografía de una farmacopea (Farmacopea Internacional, Europea, Británica o de Estados Unidos).

Si el cloruro de sodio se produce a nivel local, pero no tiene el grado farmacéutico mencionado, se puede aplicar un estándar de calidad del grado alimenticio.

### **Citrato de sodio**

Para lograr los límites de pH requeridos en la solución de ORS, solo se indica el citrato trisódico.

La composición recomendada del citrato de ORS contiene citrato trisodio dihidrato en vista de que esta calidad está más disponible en el mercado y se produce en grandes cantidades. Sin embargo, se puede utilizar citrato trisódico anhidro sin dudarlo donde esta calidad esté disponible y se prefiera, pero se debe esperar un precio más alto (aproximadamente un 40 % más).

Las pruebas de estabilidad han demostrado que la combinación de glucosa monohidrato y citrato trisódico dihidrato es mucho menos estable, y el alto contenido total de agua de la cristalización en ambos ingredientes al final resulta en una licuefacción si se encuentra empacada en polietileno y expuesta a condiciones tropicales (23–40°C y 82–92 % de HR). Por lo tanto, se debe evitar esa combinación.

El grado farmacéutico y las especificaciones deben estar en consonancia con la monografía de una farmacopea (Farmacopea Internacional, Europea, Británica o de Estados Unidos).

Si el citrato de sodio se produce a nivel local, pero no tiene el grado farmacéutico mencionado, se puede aplicar el estándar de grado alimenticio.

Los fabricantes de estos ingredientes clave deben presentar evidencia de cumplimiento con las GMP. Sin embargo, los ingredientes clave son API típicos, lo que significa que el proceso y los controles de fabricación no están diseñados para cumplir con las GMP del API. Como alternativa, debe haber una especificación clara, el sitio debe haber pasado una auditoría, se deben controlar los cambios y se deben realizar controles adecuados de la mercadería entrante.

### **Otros ingredientes**

Con el objetivo de poner los medicamentos esenciales a disposición por un precio asequible en el sistema de salud pública, la composición recomendada debe contener solo los cuatro ingredientes básicos (glucosa, cloruro de sodio, cloruro de potasio y citrato trisódico) en las concentraciones descritas en este documento para preparar una ORS eficaz (probada clínicamente).

Un excipiente como el dióxido de silicio coloidal (Aerosil®) mejora las características de flujo, pero no se disuelve en la solución y la vuelve turbia. Su uso, por lo general, solo se indica cuando se utilizan equipos de empaque automáticos, y se recomienda solo si las

propiedades de flujo de las materias primas disponibles dificultan la dosificación precisa y el funcionamiento correcto del equipo.

La ORS puede contener agentes saborizantes o colorantes si el fabricante lo considera fundamental para promocionar el producto o competir con otras marcas. En la práctica, por lo general, se necesitan dos o más tipos de saborizante, y se les agrega sacarina para aumentar el efecto. Los ingredientes utilizados para saborizar las ORS deben estar enumerados como “generalmente reconocidos como seguros” para el uso planeado por la FDA o por la Asociación de Fabricantes de Extractos Saborizantes de EE. UU. Es responsabilidad del fabricante demostrar la eficacia clínica, la seguridad y la estabilidad química de esos productos.

## Proceso de fabricación

La ORS es un producto de fabricación simple, pero se deben observar algunos procedimientos específicos para asegurar la calidad del producto. Las recomendaciones y los procedimientos técnicos que se deben considerar durante la fabricación de la ORS incluyen los siguientes:

- Después de un almacenamiento prolongado en climas calurosos y húmedos, las materias primas pueden haber absorbido una cantidad importante de humedad y es posible que tengan un contenido de agua superior al límite del 1 % indicado. El uso de esos ingredientes para la fabricación de la ORS puede ocasionar una aceleración de la descomposición. Por lo tanto, si se utilizará una materia prima que contiene agua en exceso del límite indicado, es preferible secarla a la temperatura recomendada de la siguiente forma: glucosa, anhidra a un máx. de 105 °C; cloruro de sodio, cloruro de potasio y citrato trisódico a un máx. de 130 °C.

El tiempo requerido para el secado hasta los límites especificados depende de la cantidad de agua absorbida, pero no debe exceder las 16 horas (por la noche). En países tropicales, se debe prestar especial atención a la temperatura y la humedad relativa del aire para el secado. Por lo tanto, es importante comparar el contenido de humedad de la materia prima antes y después del proceso de secado con el fin de determinar la magnitud de la pérdida de agua durante el secado (eficacia del secado). La condición de la entrada de aire es menos crítica en países que tienen un clima frío y seco.

El material secado no se debe exponer a condiciones de gran calor y humedad después de que se saca del secador. Por lo tanto, se aconseja instalar el equipo de secado en una habitación controlada, con aire acondicionado en donde el material se pueda colocar en tambores herméticos y almacenarse de forma segura hasta que se use.

- Sin embargo, si es posible, el secado se debe evitar. Esto se puede lograr comprando materia prima con un bajo contenido de agua especificado, o haciendo distintos pedidos para que los productos estén frescos y almacenarlos de forma que estén protegidos de la humedad y otras posibles influencias negativas.

- Los cuatro ingredientes deben tener el mismo grado cristalino medio o fino (por debajo de 1000 micrones). Este requisito se puede especificar al momento de pedir los ingredientes; sin embargo, es difícil de obtener. Por lo tanto, a veces es necesario moler, triturar o cribar hasta el tamaño de partícula requerido para obtener un tamaño de partícula uniforme. Esto es importante para una mezcla uniforme del producto.
- El pesaje de los ingredientes se debe llevar a cabo cuando estén listos para mezclar; es decir, después del secado, el rallado y el tamizado.
- Durante la mezcla de la ORS, particularmente en países tropicales, se deben tener en cuenta los siguientes puntos:
  - La glucosa, con sus características abrasivas y, en especial, cuando se encuentra en su forma de polvo fino, puede entrar en las partes mecánicas y dañar los sellos del eje y las juntas; incluso puede provocar la contaminación del producto con las partículas finas de los sellos. En ese caso, los sellos del eje comunes se deben reemplazar por sellos con purga de aire, con aire comprimido (libres de aceite y secos).
  - La ORS, con su tendencia a caramelizarse rápidamente en la humedad y el calor, requiere una limpieza casi diaria de la máquina de mezcla.
- Según la calidad de las materias primas, en particular la glucosa, la manipulación de la ORS en equipos de llenado/dosificación automáticos normalmente está acompañada del desarrollo de polvo que puede tener un efecto negativo en la operación de sellado. La intensidad de la formación de polvo está directamente relacionada con la velocidad de la máquina. Se puede lograr un mejor resultado solo si todos los ingredientes en la mezcladora de ORS son de un tamaño libre de polvo, cristalino o granular medio uniforme, lo cual asegura un flujo fácil.
- Se debe evitar estrictamente el exceso de llenado/dosificación para compensar el producto que puede quedar en el paquete al momento del uso, ya que puede producirse una concentración más alta de sodio en la solución y provocar una hipernatremia, en especial en niños.

## Empaque

La clase de material de empaque a utilizar para la ORS depende principalmente del estándar requerido de estabilidad, las condiciones climáticas y los recursos disponibles.

### Laminados multicapas con papel de aluminio

Se recomienda este tipo de empaque para la ORS. Este tipo de material de empaque está disponible en varias combinaciones de componentes. El compuesto de polietileno, aluminio y poliéster (o algún otro compuesto de recubrimiento adecuado) ha demostrado ser una combinación satisfactoria para empacar la ORS. El polietileno del interior es esencial para el termosellado de los componentes; el aluminio del medio reduce la permeabilidad al gas y el vapor (para que ya no se pueda medir de forma eficaz); y el poliéster del exterior protege el aluminio, la tinta del aluminio y mejora las cualidades mecánicas en general.

En el caso de las composiciones recomendadas de ORS, el grosor se debe elegir, en lo posible, dentro de los siguientes límites:

- Interior: polietileno (PE) 0,040–0,050 mm o 36,9–46,1 g/m<sup>2</sup>
- Medio: aluminio (ALU) 0,009–0,015 mm o 24,3–40,5 g/m<sup>2</sup>
- Exterior: poliéster (P) 0,012–0,015 mm o 12,9–20,9 g/m<sup>2</sup>

La elección del componente recomendado no asegura un producto estable y satisfactorio si la materia prima no está seca, el sellado no es perfecto y el producto final no se almacena de forma adecuada.

### Lámina de polietileno

En algunos casos, la ORS se puede empacar perfectamente bien en polietileno transparente o impreso (baja densidad), el cual de hecho ofrece una ventaja particular en climas secos y cálidos. En esas condiciones, el agua que se evapora de la cristalización en la materia prima se puede escapar por los poros de la lámina y, así, se reduce el contenido de humedad del producto. Sin embargo, en climas cálidos y húmedos, es posible que se produzca la reacción contraria, y la humedad puede penetrar por los poros hacia el interior del paquete, la mezcla la puede absorber y se pueden producir grumos e incluso deterioro.

El citrato de la ORS no requiere un material de empaque impermeable en absoluto. Sin embargo, si se empaqueta en polietileno, puede absorber la humedad y se pueden formar algunos grumos, lo cual, por lo general, es aceptable.

Las posibilidades de utilizar paquetes de polietileno son las siguientes:

- Uso de una sola bolsa de polietileno para toda la mezcla de ORS, con la composición, las instrucciones, la marca y otra información impresa en el polietileno
- Uso de dos bolsas de polietileno sin impresiones, una para toda la mezcla de ORS y otra para colocar la primera bolsa y un folleto (con las indicaciones, las instrucciones de uso, ilustraciones, etc.)

Los tamaños adecuados para estos paquetes y los espesores mínimos de polietileno recomendados para cada uno son los siguientes:

- Bolsa interior que contiene glucosa, cloruro de sodio, cloruro de potasio y citrato trisódico con calibre mín. 0,04 mm de PE y un tamaño de 65 mm y 100 mm.
- Bolsa exterior que contiene la ORS con calibre mín. 05 mm de PE y un tamaño de 70 mm y 120 mm.

### Requisitos de bioequivalencia

No corresponde.



# CINC

SULFATO, GLUCONATO, ACETATO Y CITRATO  
COMPRIMIDOS DISPERSABLES DE 10 MG O 20 MG  
SOLUCIÓN ORAL DE 10 MG POR DOSIS UNITARIA

## INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

La OMS y UNICEF recomiendan el uso de suplementos de cinc además de la ORS para el manejo de la diarrea aguda en niños.<sup>1 2</sup> La Comisión de las Naciones Unidas sobre Productos Básicos para la Supervivencia de Mujeres y Niños también considera que el cinc es un medicamento que salva vidas.

El cinc de los suplementos de cinc puede estar en forma de sulfato de cinc, gluconato de cinc, acetato de cinc o citrato de cinc, todas sales de cinc solubles en agua. La sal de cinc más utilizada es el sulfato de cinc, en especial porque es la más económica de las cuatro sales de cinc mencionadas anteriormente. Los ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de los suplementos de cinc en el manejo de la diarrea han utilizado diferentes sales de cinc, y no se ha demostrado diferencia en la eficacia y la seguridad. Por lo tanto, todas se consideran aceptables. Sin embargo, debido a que el sulfato de cinc es la sal de cinc más utilizada, este documento se enfoca en productos de cinc que contienen sulfato de cinc. El sulfato de cinc también se incluye en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.

Los suplementos de cinc para niños pueden tomar la forma de comprimidos dispersables o solución oral (jarabe). Sin embargo, debido a que la carga de enfermedad diarreica se produce en

---

<sup>1</sup> OMS. 2005. *The Treatment of Diarrhea: A Manual for Physicians and Other Senior Health Workers*. Ginebra: OMS. Disponible en [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9241593180/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241593180/en/).

<sup>2</sup> OMS. 2006. *Implementing the New Recommendations on the Clinical Management of Diarrhea: Guidelines for Policy Makers and Programme Managers*. Ginebra: OMS. Disponible en [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9241594217/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241594217/en/).

la primera infancia, en especial entre niños menores de 2 años, los comprimidos dispersables son la fórmula preferida por la facilidad y la logística de la administración.

El fuerte perfil de seguridad permite la posible clasificación del cinc como medicamento de venta libre, sin necesidad de receta.

## CONSIDERACIONES CLAVE EN LA ADQUISICIÓN

- 1.** Los productos adquiridos deben tener solo cinc como ingrediente activo para respaldar la prevención y el tratamiento eficaces de la diarrea en niños. Muchos productos vitamínicos y otros suplementos nutricionales que contienen cinc, que están disponibles a nivel comercial, no tienen la dosis recomendada de cinc. Es especialmente importante no utilizar fórmulas de cinc que contienen hierro ya que este puede interferir en la absorción del cinc.
- 2.** La adquisición debe llevarse a cabo a través de fuentes confiables. Esto incluye fabricantes precalificados por la OMS y aquellos con un registro comprobable de productos de calidad. Los productos de cinc deben cumplir con las especificaciones de calidad detalladas en el módulo “Especificaciones del producto” a continuación.
- 3.** Los compradores se deben enfocar en la calidad del producto para asegurar que sea seguro para el uso del paciente.

## CONSIDERACIONES CLAVE SOBRE LA CALIDAD

### **Especificaciones del producto**

Los comprimidos de cinc se deben adquirir solo en forma dispersable ya que el tratamiento está destinado a bebés y niños pequeños. Los comprimidos se deben desagregar completamente en menos de 60 segundos en 5 ml de agua potable o leche materna. Por lo tanto, se debe probar el tiempo de desintegración de los comprimidos de cinc de acuerdo con la monografía del compendio. Los compradores deben verificar los datos de desintegración que se encuentran en el certificado de análisis.

### **Empaque y etiquetado**

Adquiera solo comprimidos dispersables de cinc empacados en blísteres, ya que son sensibles al agua. No se deben adquirir comprimidos de cinc empacados en botellas u otros contenedores de dosis múltiples similares porque estarán sujetos a la humedad cada vez que se abra el envase y pueden comenzar a desintegrarse.

Se deben adquirir comprimidos de una sola concentración para evitar errores de dosis. Los comprimidos dispersables de cinc pueden contener 10 o 20 mg de cinc. Si se

adquieran comprimidos de cinc de 10 mg, significará que los niños más grandes deberán tomar dos comprimidos por día; si se adquieren comprimidos de cinc de 20 mg, significará que se les administrará solo medio comprimido a los niños más pequeños y, por lo tanto, los comprimidos deben ser ranurados para facilitar el corte. Se deben proporcionar datos que demuestren la uniformidad de peso de las mitades de un comprimido para los comprimidos ranurados de 20 mg.

Para las soluciones orales de cinc, se debe adquirir una concentración de 10 mg de cinc elemental por 5 ml (por 1 cucharada), porque es difícil medir con precisión la mitad de una cucharada de solución. Significa que los bebés menores de 6 meses recibirán 1 cucharada, mientras que los niños más grandes deberán tomar 2 cucharadas de solución oral por día.

Nota: El método por el que los padres y los cuidadores miden los medicamentos líquidos para niños se ha identificado como posiblemente problemático. Los dispositivos de medición utilizados para administrar los medicamentos líquidos han incluido muchos implementos, incluidos cucharas, vasos dosificadores, goteros, cucharas cilíndricas y jeringas orales. A pesar del uso común, se ha demostrado que las cucharas domésticas no miden con precisión el volumen de 5 ml en la dosificación de medicamentos. Por esta razón, se prefiere el uso de comprimidos dispersables una vez que el producto final contenga la dosis correcta para el paciente<sup>3 4</sup>.

Se puede encontrar información adicional sobre el empaque y el etiquetado en el anexo.

### **Almacenamiento, transporte y distribución**

Los compradores deben verificar que el fabricante tenga datos de estabilidad satisfactorios para respaldar la vida útil y las condiciones de almacenamiento.

Los compradores deben verificar los datos de estabilidad para asegurar que el producto de cinc tenga una vida útil de al menos 2 años si se almacena a temperatura ambiente. Las soluciones orales de cinc son menos estables que las formas de dosificación en comprimidos; por lo tanto, su vida útil puede ser más corta que la vida útil de los comprimidos. En países de ingresos bajos y medianos, el almacenamiento adecuado de las soluciones orales también puede resultar más difícil que el almacenamiento de los comprimidos. Al considerar si se deben adquirir soluciones orales de cinc, se debe tener en cuenta el costo. Esto incluye no solo el precio del producto, sino el costo de almacenamiento y transporte.

---

<sup>3</sup> Johnson, A., y R. Meyers, 2016. "Evaluation of Measuring Devices Packaged With Prescription Oral Liquid Medications". *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* 21(1): 75–80.

<sup>4</sup> Batchelor, H. K., y J. F. Marriott. 2015. "Formulations for Children: Problems and Solutions". *British Journal of Clinical Pharmacology* 79(3): 405–18.

Se le debe dar preferencia a las fórmulas a las que se les haya realizado estudios de estabilidad a largo plazo en condiciones de zona IVa o zona IVb (30°C/65 % HR/75 % HR).

Se puede encontrar información adicional sobre los requisitos de almacenamiento del producto finalizado en la Sección 3.

### **Otros requisitos específicos**

Durante el proceso de adquisición, los compradores deben revisar los datos del estudio de aceptabilidad realizado por el fabricante de los comprimidos o la solución oral de cinc. Es fundamental cumplir con el régimen de tratamiento de 10 a 14 días con el fin de asegurar el efecto completo del cinc en la prevención y el tratamiento de la diarrea. Sin embargo, se puede cumplir con el tratamiento solo si los productos de cinc son aceptables para los bebés y los niños pequeños. En el Anexo, se proporciona una breve guía sobre cómo realizar un estudio de aceptabilidad.

Los compradores se deben asegurar de que se haya evaluado el enmascaramiento del sabor de los productos de cinc (comprimidos o soluciones orales) durante el proceso de adquisición. Las sales de cinc solubles en agua tienen un dejo fuerte, amargo y metálico, y los niños se negarán a tomar el medicamento si no se enmascara completamente el dejo metálico. Por lo general, el sabor se enmascara agregando saborizantes de fruta al

producto. Los saborizantes o los endulzantes agregados deben ser de uso frecuente en las zonas donde se utilizará el producto. La aceptación del producto por parte de las madres es fundamental para que los niños realicen el tratamiento. En el Anexo, se proporciona una breve guía sobre cómo evaluar el sabor.

**Nombre del producto medicinal**

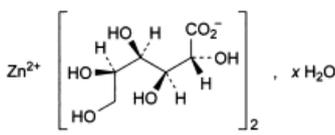
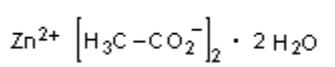
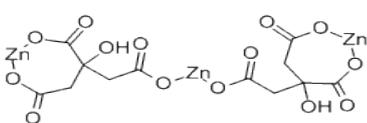
Cinc (sulfato, gluconato, acetato, citrato)

**Nombre químico**

PRODUCTO DE CINC	NOMBRE QUÍMICO
Sulfato de cinc*	Sulfato de cinc monohidrato, sulfato de cinc heptahidrato
Gluconato de cinc	<b>D-gluconato de cinc hidrato;</b> <b>Ácido D-gluónico, sal de cinc, hidrato (2:1:?)</b>
Acetato de cinc	Acetato de cinc dihidrato; Ácido acético, sal de cinc, hidrato (2:1:2)
Citrato de cinc	Citrato de cinc; Dicitrato de tricinc Ácido cítrico, sal de cinc

\*El sulfato de cinc contiene una o siete moléculas de agua de hidratación. El sulfato de cinc monohidrato se utiliza para la fabricación de comprimidos, mientras que el monohidrato o el heptahidrato se utilizan en la solución oral.

**Estructura química**

PRODUCTO DE CINC	ESTRUCTURA QUÍMICA
Sulfato de cinc	$ZnSO_4 \cdot H_2O$ (monohidrato); $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ (heptahidrato)
Gluconato de cinc	$C_{12}H_{22}O_{14}Zn \cdot xH_2O$ 
Acetato de cinc	$C_4H_6O_4Zn \cdot 2H_2O$ 
Citrato de cinc	$C_{12}H_{10}O_{14}Zn_3$ 

**Forma farmacéutica**

- Comprimido dispersable
- Solución oral

Las ventajas de los comprimidos dispersables en comparación con las soluciones orales incluyen:

- Más fácil de producir y menores costos de fabricación, lo cual los hace más asequibles que las fórmulas líquidas estándar.
- Más fácil de transportar y costos más bajos de manipulación y transporte por la misma cantidad de ingrediente activo (menos volumen, menos peso).

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Se pueden utilizar en niños muy pequeños (0–6 meses).</li> <li>– Se pueden dispersar en leche materna después del bombeo.</li> <li>– Fácil de administrar y requiere mínima manipulación de los profesionales y los padres antes de usar, lo cual minimiza el riesgo de error.</li> <li>– Requiere una pequeña cantidad de agua para la administración.</li> </ul>
<p><b>Composición cualitativa y cuantitativa</b></p>	<p>Comprimido dispersable de sulfato de cinc: cada comprimido contiene 54,9 mg de sulfato de cinc monohidrato equivalentes a 20 mg de cinc elemental.</p> <p>Lista de excipientes típicos<sup>5</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Aspartamo</li> <li>– Sílice coloidal anhidra</li> <li>– Estearato de magnesio</li> <li>– Celulosa microcristalina</li> <li>– Crospovidona</li> <li>– Otros endulzantes</li> <li>– Saborizantes</li> </ul> <p>Solución oral de sulfato de cinc: cada 5 ml contiene 27,5 mg de sulfato de cinc monohidrato equivalentes a 10 mg de cinc elemental.</p>
<p><b>Empaque y presentación</b></p>	<p>Los comprimidos dispersables de cinc se deben almacenar en blísteres (por lo general, disponibles en blísteres de PVC/PVDC-papel de aluminio).</p> <p>Las soluciones orales de cinc se empacan en botellas de vidrio o plástico. Las soluciones orales en contenedores de dosis múltiples deben tener un dispositivo capaz de administrar el rango de dosis necesario de manera uniforme (5–10 ml para una solución de 10 mg/5 ml).</p> <p>Las pautas de la OMS para el tratamiento de la diarrea recomiendan administrar el cinc (10–20 mg/día) por 10 a 14 días a todos los niños con diarrea. Por lo tanto, los comprimidos y la solución oral de cinc se deben empaque en cantidades suficientes para proporcionar un tratamiento completo de 10 a 14 dosis diarias de cinc (por ej., al menos 14 comprimidos por blíster o 140 ml de solución oral).</p> <p>La OMS recomienda la combinación de ORS y cinc para asegurar el tratamiento eficaz de la diarrea; para mejorar el cumplimiento del régimen de tratamiento, algunos fabricantes ofrecen otro empaque de ORS y cinc en conformidad con las pautas de protocolo del tratamiento de la OMS.</p> <p>Las configuraciones del empaque adquirido por la UNICEF son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ORS de baja osmolaridad, 2 bolsas por 1 l + comprimidos dispersables de cinc 20 mg, blíster de 10, empacados juntos en una caja</li> <li>– ORS de baja osmolaridad, 4 bolsas por 0,5 l + comprimidos dispersables de cinc 20 mg, blíster de 10, empacados juntos en una caja</li> </ul>

<sup>5</sup> Basada en la fórmula de los productos precalificados por la OMS.

## SUMINISTRO



En general, los productos precalificados por el PQP de la OMS o aprobados por una SRA se consideran de calidad asegurada y su adquisición es altamente recomendada. A falta de productos precalificados por la OMS, aprobados por la SRA o recomendados por el ERP, se puede considerar la adquisición de otros medicamentos de fuentes confiables, como fabricantes aprobados por los organismos de la ONU. De otro modo, la agencia de adquisiciones puede realizar su propio control de calidad, como se describe en el Módulo II.

### Productos precalificados por la OMS

Hasta febrero de 2018, hay tres productos de sulfato de cinc precalificados por el PQP de la OMS, como se muestra a continuación. Todos ellos están en la forma de dosificación de comprimidos dispersables. Se recomienda verificar la información actualizada al momento de la adquisición, la cual se encuentra en <https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists/medicines>.

Tabla Z-1. Lista de comprimidos dispersables de sulfato de cinc precalificados por la OMS

NÚMERO DE REF. DE LA OMS	TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN	SITIO DE FABRICACIÓN	FORMA DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIÓN	EMPAQUE Y PRESENTACIÓN	FECHA DE PRECALIFICACIÓN	VIDA ÚTIL	CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO
D1002	Nutriset, BP 35, le Bois Ricard, Malaunay, 76770, Francia	Sitio de fabricación del FPP: Laboratoires Pharmaceutiques Rodael, 1 route de SOCX, Bierne, <u>FRANCIA</u> Sitio de fabricación del API: Dr Paul Lohmann GmbH KG, Hauptstrasse 2, Emmertal, 31860,	Comprimido dispersable de 20 mg	Blíster Alu/PVC/PVdC: 10 x 10	04/12/2012	36 meses	No almacenar a más de 30 °C; proteger de la humedad
D1004	Alkem Laboratories Ltd, Alkem House, "Devashish" Senapati Bapat Marg, Lower Parel, Mumbai, 400 013, India	Sitio de fabricación del FPP: Alkem Laboratories Ltd, 167/2 Mahatma Ghandi Udyog Nagar, Amaliya, Dhabel, Daman, 396 210, India  Sitio de fabricación del API: Canton Laboratories Pvt Ltd, Survey No. 350, Mujpur, Taluka: Padra, Vadodara, Gujarat.	Comprimido dispersable de 20 mg	Blíster Alu/PVC/PVdC: 10 x 10	19/02/2014	36 meses	No almacenar a más de 30 °C; proteger de la humedad, proteger de la luz

NÚMERO DE REF. DE LA OMS	TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	SITIO DE FABRICACIÓN	FORMA DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIÓN	EMPAQUE Y PRESENTACIÓN	FECHA DE PRECALIFICACIÓN	VIDA ÚTIL	CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO
D1005	Macleods Pharmaceuticals Ltd, 304 Atlanta Arcade, Marol Church Road, Anheri-Kurlia Road, Andheri (E), Mumbai, 400 059, India	Sitio de fabricación del FPP: Macleods Pharmaceuticals Ltd, Block No. N2, Village Theda, P.O. Lodhi Majra, Tehsil Baddi, District Solan, Himachal Pradesh, 174 101, India	Comprimido dispersable de 20 mg	Blíster Alu/PVC/PVdC: 10 x 10	07/12/2016	36 meses	No almacenar a más de 30 °C; proteger de la humedad, proteger de la luz
		Sitio de fabricación del API: Dr Paul Lohmann GmbH KG, Hauptstrasse 2, 31860 Emmerthal, Alemania;					
		Canton Laboratories Pvt Ltd, Survey No. 350, Mujpur, Taluka: Padra, Vadodara, Gujarat, 391440, India					

## Productos aprobados por una SRA

Hasta febrero de 2018, no hay suplementos de cinc aprobados por una SRA para el uso en el tratamiento de diarrea en niños,<sup>6</sup> probablemente porque la enfermedad es mucho más rara y se trata de otras formas en países de altos ingresos.

Cuando los fabricantes declaran que sus productos están aprobados por una SRA, deben proporcionar la siguiente información o los siguientes documentos para probar la aprobación de la SRA:

- Una copia de la autorización de comercialización emitida por la SRA de referencia.
- La información del producto aprobado (por ejemplo, Resumen de las características del producto, folleto informativo sobre el producto y las etiquetas de la SRA mencionada).
- Una declaración que confirme que el FPP (incluidos, entre otros, la composición/fórmula, la concentración, la fabricación, las especificaciones, el empaque, la información del producto) será, en todos los aspectos, igual al producto aprobado por la SRA de referencia.
- Una muestra del producto.

El comprador puede cotejar la información presentada con los sitios web correspondientes de la NMRA:

- FDA de EE. UU.: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- Autoridades reguladoras de la UE: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/regca_en)
- Swissmedic: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/services/authorized-medicines/human-and-veterinary-medicines.html>
- Health Canada: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>
- TGA, Australia: <https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

## Recursos confiables

Además de los productos precalificados por la OMS enumerados en la Tabla Z-I, los siguientes fabricantes de comprimidos dispersables de sulfato de cinc 20 mg están enumerados por la UNICEF como fuentes aprobadas de adquisición<sup>7</sup>:

- CHI Pharmaceuticals, Nigeria
- FDC Ltd, India
- Square Pharmaceuticals, Bangladesh

---

<sup>6</sup> Los suplementos de cinc aprobados y comercializados en los países de las SRA tienen diferentes concentraciones y se utilizan para el tratamiento de la deficiencia de cinc.

<sup>7</sup> Disponible en [https://www.unicef.org/supply/files/ORS\\_and\\_Zinc\\_Supply\\_Update.pdf](https://www.unicef.org/supply/files/ORS_and_Zinc_Supply_Update.pdf)

- Universal Corporation Ltd, Kenia

Se recomienda verificar la información actualizada en el sitio web de la UNICEF al momento de la adquisición.

### Productos relacionados

La solución oral de cinc puede estar disponible en una concentración de 20 mg/5 ml. La dosis recomendada de cinc es 10–20 mg/día por 10 a 14 días a todos los niños con diarrea. Debido a que es difícil medir con precisión media cucharada de solución, se recomienda adquirir la solución oral en la concentración de 10 mg/5 ml para un uso más práctico y para evitar errores de dosificación.

## ALMACENAMIENTO, ESTABILIDAD Y DEGRADACIÓN



Los productos de cinc no presentan complicaciones por el almacenamiento en cadena de frío.

Vida útil: 36 meses, según el fabricante. Se recomienda revisar la etiqueta del producto antes de usar.

Condiciones de almacenamiento: no almacenar a más de 30°C. No congelar. Proteger de la humedad y la luz.

## ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO

El producto debe cumplir con las especificaciones de la farmacopea,<sup>8</sup> como las de la USP y la BP, según la política de aseguramiento de la calidad de la agencia de adquisiciones o el equivalente correspondiente.

En vista de los requisitos del documento de guía de la OMS sobre la producción de comprimidos de cinc y soluciones orales de cinc,<sup>9</sup> también se recomiendan las siguientes especificaciones:

- Se recomienda un tratamiento con una dosis única de 10 o 20 mg. Por lo tanto, se espera que las fórmulas en comprimidos que contengan 20 mg de cinc elemental por comprimido deben ser ranuradas para facilitar la división. Se debe realizar una prueba de subdivisión para demostrar que los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales. Se debe demostrar la uniformidad de la dosis en las mitades del comprimido.
- Debido a que el régimen de tratamiento se verá afectado si el producto no resulta aceptable para bebés, niños y sus madres, las preparaciones de cinc deben formularse de manera que se enmascare el dejo fuerte, amargo y metálico con el fin de mejorar la aceptabilidad. Se deben realizar una evaluación de enmascaramiento del sabor y

<sup>8</sup> Hasta febrero de 2018, no hay monografías sobre los comprimidos de cinc y las soluciones orales de cinc publicadas en la Farmacopea Internacional. Se debe verificar la información actualizada en <http://apps.who.int/phint/en/p/about>

<sup>9</sup> Organización Mundial de la Salud. 2007. *Production of Zinc Tablets and Zinc Oral Solutions: Guidelines for Programme Managers and Pharmaceutical Manufacturers*. Ginebra: OMS. Disponible en [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9241594942/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241594942/en/)

aceptabilidad del sabor de los comprimidos y las soluciones orales durante el desarrollo del producto mediante una metodología estándar descrita en el documento de guía de la OMS sobre la producción de comprimidos de cinc y soluciones orales de cinc, el cual se resume en el Anexo.

Tabla Z-2. Especificaciones de la Farmacopea de EE. UU. para los comprimidos de sulfato de cinc

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Identificación a) Cinc	Se forma un precipitado blanco. Al agregar 2 ml de <i>solución de hidróxido de sodio</i> , el precipitado se disuelve. Al agregar 10 ml de <i>solución de cloruro de amonio</i> , la solución permanece transparente. Al agregar 0,1 ml de <i>solución de sulfuro de sodio</i> , se forma un precipitado blanco.	En consonancia con la monografía de la USP sobre los comprimidos de sulfato de cinc
Identificación b) Sulfato	Se forma un precipitado blanco.	En consonancia con la monografía de la USP sobre los comprimidos de sulfato de cinc
Ensayo (sulfato de cinc monohidrato)	95,0 %–105,0 %	Titulación, USP<541>
Desintegración	No más de 60 segundos	USP<701>
Uniformidad de las unidades de dosis	Cumple con requisitos	USP<905>

Tabla Z-3. Especificaciones de la Farmacopea Británica para los comprimidos de sulfato de cinc

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Identificación a) Cinc	Produce las reacciones características del cinc y las sales de cinc.	Apéndice VI
Identificación b) Sulfato	Produce las reacciones características de los sulfatos.	Apéndice VI
Ensayo (sulfato de cinc monohidrato)	95,0 %–105,0 %	Titulación, Apéndice VIII D
Desintegración	No más de 60 segundos	Apéndice XII A
Uniformidad de las unidades de dosis	Cumple con requisitos	Apéndice XII C

Tabla Z-4. Especificaciones de la Farmacopea de EE. UU. para la solución oral de sulfato de cinc

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Identificación a) Cinc	Cumple con requisitos	USP<191>
Identificación b) Sulfato	Cumple con requisitos	USP<191>
pH	2,5–4,5	USP<791>
Gravedad específica	1,18–1,24	USP<841>
Ensayo (sulfato de cinc monohidrato)	90,0 %–110,0 %	Titulación, USP<541>

Tabla Z-5. Especificaciones de la Farmacopea de EE. UU. para los comprimidos de gluconato de cinc

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Identificación a) TLC	El punto principal de la <i>solución de muestra</i> se corresponde en color, tamaño y valor de R <sub>f</sub> con el de la <i>solución estándar</i> .	En consonancia con la monografía de la USP sobre los comprimidos de sulfato de cinc
Identificación b) Reacción química	Se forma un precipitado blanco después de la adición de <i>solución de hidróxido de sodio</i> . El precipitado se disuelve después de la segunda adición de <i>solución de hidróxido de sodio</i> . La solución permanece transparente después de la adición de <i>solución de cloruro de amonio</i> , y se forma un precipitado blanco después de la adición de <i>solución de sulfuro de sodio</i> .	En consonancia con la monografía de la USP sobre los comprimidos de sulfato de cinc
Ensayo (gluconato de cinc)	93,0 %–107,0 %	Titulación, monografía de la USP
Desintegración	No más de 60 segundos	USP<701>
Desintegración y disolución de suplementos dietarios	Se disuelve no menos del 75 % de la cantidad de gluconato de cinc etiquetada	USP<2040>
Uniformidad de las unidades de dosis	Cumple con requisitos	USP<905>

Tabla Z-6. Especificaciones de la Farmacopea de EE. UU. para la solución oral de acetato de cinc

PRUEBA	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	MÉTODO ANALÍTICO
Identificación a) Cinc	Cumple con requisitos	USP<191>
Identificación b) Acetato	Cumple con requisitos	USP<191>
pH	5,7–6,3	USP<791>
Ensayo (acetato de cinc dihidrato)	90,0 %–110,0 %	Titulación, USP<541>
Pruebas de identificación microbiana	El total del recuento microbiano aeróbico no excede los $10^2$ cfu/ml. El total de mohos y levaduras no excede los $10^1$ cfu/ml.	USP<61>
Pruebas de los microorganismos especificados	Ausencia de <i>Escherichia coli</i>	USP<62>

### Guía de la OMS sobre el estudio de comprimidos ranurados<sup>10</sup>

Cuando el comprimido está ranurado para facilitar la división, se debe realizar un estudio para asegurar la uniformidad de la dosis en las mitades del comprimido. El fabricante debe proporcionar una descripción del método de prueba, los valores individuales, la desviación estándar media y la desviación estándar relativa (relative standard deviation, RSD) de los resultados.

Las pruebas de uniformidad del contenido se deben realizar en cada parte dividida, en un mínimo de 10 comprimidos completos seleccionados al azar. A modo de ejemplo, la cantidad de unidades (por ej., las divididas) serían 10 mitades para los comprimidos divididos (una mitad de cada comprimido se retiene para la prueba). La división de los comprimidos se debe realizar de manera que represente la forma en la que lo haría el consumidor (por ej., la división de forma manual). La uniformidad del contenido se determina midiendo el contenido de cada una de las 10 mitades con el método de ensayo descrito en la Farmacopea de EE. UU. o la Farmacopea Británica. Durante el ensayo, no se pulverizan menos de 20 comprimidos, y solo una parte de este polvo se utiliza para hacer una solución de sulfato de cinc; en la prueba de uniformidad del contenido, se pulveriza cada mitad y se utiliza por separado para hacer una solución de sulfato de cinc. Entonces, se determina en contenido de cada mitad y se utiliza para calcular el valor de aceptación.

La prueba de uniformidad en las partes divididas se puede demostrar una sola vez y no es necesario agregarla a las especificaciones de rutina del producto finalizado.

<sup>10</sup> Consulte la Organización Mundial de la Salud. 2012. "Guidelines on Submission of Documentation for a Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Product for WHO Prequalification: Quality Part". Anexo 4 de WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Informe 46. Serie de informes técnicos, n.º 970. Ginebra: OMS.



## PARTE I: DATOS CLÍNICOS

### Indicaciones terapéuticas

Los comprimidos dispersables de cinc (como sulfato) 20 mg están indicados para el tratamiento de diarrea aguda y persistente en bebés y niños hasta 5 años.

### Posología, método y duración de la administración

Para niños menores de 6 meses: ½ comprimido una vez al día por 10–14 días.

Para niños de 6 meses a 5 años: 1 comprimido una vez al día por 10–14 días.

El comprimido (o la mitad de un comprimido) se debe dispersar completamente en 1 cucharada (5 ml) de agua potable o leche materna y se debe administrar de forma oral al bebé o el niño.

Se recomienda administrar las dosis entre las comidas, y administrar una dosis de repetición si se producen vómitos dentro de los 30 minutos.

En el caso de omisión de una dosis, se debe administrar lo más pronto posible, a menos que falten menos de 6 horas para la próxima dosis.

### Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

### Advertencias y precauciones especiales para el uso

Los fármacos que pueden inhibir la absorción de cinc, como la penicilamina, el valproato de sodio y el etambutol, no se deben administrar de forma simultánea con los comprimidos dispersables de cinc (como sulfato) 20 mg, a menos que se considere que los riesgos de la interrupción del medicamento superan al beneficio del cinc en el tratamiento de la diarrea del niño.

### Excipientes

Los comprimidos dispersables de cinc (como sulfato) 20 mg contienen aspartamo, una fuente de fenilalanina. Esto se debe tener en cuenta al recetar este producto a pacientes con fenilcetonuria.

## Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

### Antibióticos

Cuando se toman juntos, el cinc puede reducir la absorción de los antibióticos de tetraciclinas (pero no de doxiciclina) y quinolona. Además, el cinc también puede interferir en la absorción de la cefalexina y el ceftibuteno. Se debe dejar un intervalo de al menos 3 horas entre la administración de cinc y cualquiera de estos medicamentos.

## Embarazo y lactancia

### Embarazo

No se ha establecido la seguridad de los comprimidos dispersables de cinc (como sulfato) 20 mg en el embarazo.

### Lactancia

El cinc atraviesa la placenta y está presente en la leche materna. No se ha establecido la seguridad de los comprimidos dispersables de cinc (como sulfato) 20 mg en la lactancia.

## Efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas

No hay evidencia del efecto del cinc en la capacidad de conducir o utilizar máquinas; sin embargo, se espera que los comprimidos dispersables de cinc (como sulfato) 20 mg no tengan efecto alguno sobre estas capacidades.

## Efectos no deseados

En ensayos clínicos en niños, la administración de comprimidos dispersables de cinc (como sulfato) 20 mg se asoció a vómitos o regurgitación. En un estudio, se informó el vómito asociado con el comprimido como muy común ( $\geq 10\%$ ) y se informó regurgitación como común ( $\geq 1\%$  a  $< 10\%$ ): en el 14 % y en el 5,2 % de los niños, respectivamente. En la mayoría de los casos, los vómitos o la regurgitación sucedieron poco después de la administración de la primera dosis (dentro de los 10 minutos) y no fueron recurrentes. Las sales de cinc también pueden causar dolor abdominal y dispepsia (frecuencia desconocida).

## Sobredosis

### Síntomas

Las dosis altas de cinc provocan emesis. Además, el sulfato de cinc es corrosivo en dosis altas, y puede provocar irritación y corrosión del tracto gastrointestinal, incluida la ulceración del estómago y la posible perforación. La sobredosis de cinc también se ha asociado con necrosis tubular renal aguda y nefritis intersticial. El suplemento de cinc prolongado en altas dosis puede provocar deficiencia de cobre.

### **Tratamiento**

En casos de sobredosis aguda de cinc, el tratamiento es principalmente de respaldo; sin embargo, la emesis inducida, el lavado gástrico o el carbón activado pueden resultar medidas útiles en casos de ingestiones importantes de comprimidos de cinc. Los agentes quelantes, como el disodio de calcio EDTA, pueden resultar útiles.

## PARTE 2: CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL CONTROL DE CALIDAD

La información presente en este anexo tiene el fin de ayudar a las agencias de adquisición que planean realizar la precalificación completa de los productos de cinc. Al evaluar toda la documentación de calidad/CMC, los asesores deben considerar la siguiente información particular sobre los comprimidos y las soluciones orales de cinc.

### API

Se pueden utilizar las sales de cinc solubles (por ej., sulfato, gluconato, acetato o citrato) para la fórmula de los comprimidos y las soluciones orales.

Hasta febrero de 2018, hay dos API de sulfato de cinc precalificados por el PQP de la OMS.

Fabricantes del API del sulfato de cinc precalificado por la OMS

NÚMERO DE REF. DE LA OMS	CANDIDATO	SITIO DE FABRICACIÓN DE API	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	PERIODO DE REANÁLISIS O VIDA ÚTIL	FECHA DE PRECALIFICACIÓN
WHOAPI-146	Canton Laboratories Pvt Ltd	Canton Laboratories Pvt Ltd, Survey No. 350 Mujpur Taluka: Padra Vadodara Gujarat 391440, India	No almacenar a más de 25 °C	60 meses	07/12/2016
WHOAPI-232	Dr Paul Lohmann GmbH KG	Dr Paul Lohmann GmbH KG, Haupstrasse 2 31860 Emmerthal Alemania	No almacenar a más de 30 °C; proteger de la humedad	36 meses	03/07/2014

Dos fabricantes de cinc han obtenido el certificado de aptitud para las monografías de la Farmacopea Europea (CEP), en el que se confirma la calidad adecuada para el uso en productos medicinales.

## Fabricantes de cinc con certificado CEP

SUSTANCIA	TITULAR DEL CERTIFICADO	NÚMERO DE CERTIFICADO	FECHA DE EMISIÓN	TIPO
Sulfato de cinc heptahidrato (monografía número 111)	Macco Organiques, SRO CZ 792 01 Bruntál, República Checa	R0-CEP 2015-375-Rev. 00	01/02/2017	Química
Gluconato de cinc (monografía número 2164)	Givaudan-Lavirotte FR, 69008 Lyon, Francia	R0-CEP 2012-221-Rev. 00	07/02/2014	Química

Otros fabricantes de cinc deben presentar evidencia de cumplimiento con las GMP y la documentación de calidad del API en consonancia con las pautas de la OMS<sup>1</sup>.

Las especificaciones del API del cinc deben estar en consonancia con la monografía de una farmacopea (Farmacopea Internacional, Europea, Británica o de Estados Unidos) con pruebas o límites adicionales para arsénico, así como plomo, álcalis y tierras alcalinas y hierro si no están incluidos en esa monografía. Esas pruebas adicionales se deben basar en otra monografía de una farmacopea (Farmacopea Internacional, Europea, Británica o de Estados Unidos).

Las sales de cinc (sulfato, gluconato, acetato, citrato) se deben almacenar en un contenedor bien cerrado que no sea de metal.

El gluconato de cinc es un material higroscópico y debe estar protegido de la humedad atmosférica.

## Excipientes

Los excipientes de los comprimidos de sulfato de cinc incluyen diluyentes (celulosa microcristalina), desintegrantes (por ej., sílice coloidal anhidra, crospovidona) y lubricantes (por ej., estearato de magnesio) de comprimidos típicos. Además, los comprimidos pueden contener uno o más saborizantes y endulzantes para incrementar la aceptabilidad.

El posible impacto de las interacciones entre los iones de cinc y los excipientes sobre la absorción es muy difícil de predecir. No se espera que los típicos excipientes diluyentes, desintegrantes y lubricantes de comprimidos tengan un impacto significativo en la absorción debido a una reactividad mínima o a encontrarse presente en cantidades limitadas. Hay una preocupación particular con respecto al posible impacto de los endulzantes y saborizantes en la absorción in vivo del cinc. Por esta razón, como se indica en el documento de guía de precalificación de la OMS Q&A: *Submission of Applications for Prequalification of Zinc Tablets and*

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. 2012. "Guidelines on Submission of Documentation for a Multisource (Generic) Finished Pharmaceutical Product for WHO Prequalification: Quality Part". Anexo 4 en: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Informe 46. Serie de informes técnicos de la OMS, n.º 970. Ginebra: OMS.

*Zinc Oral Liquid (Solution)*,<sup>2</sup> los fabricantes deben proporcionar evidencia de que los endulzantes/saborizantes presentes en sus productos de cinc no tienen un impacto negativo en la absorción del cinc. Los principios se aplican a todas las sales de cinc (por ej., sulfato, gluconato, acetato y citrato).

Como apoyo para el desarrollo de fórmulas de cinc, el PQP de la OMS ha determinado que los siguientes endulzantes y saborizantes farmacéuticos se pueden utilizar como excipientes en las fórmulas de cinc, sin proporcionar evidencia adicional de que el ingrediente no tiene un impacto negativo en la absorción del cinc:

- Aspartamo
- Etil vainillina (en cantidades de <1 mg por comprimido de sulfato de cinc 20 mg)
- Manitol
- Glicirricinato de monoamonio\*
- Sodio de sacarina (en cantidades de <1 mg por comprimido de sulfato de cinc 20 mg)
- Sorbitol
- Saborizantes Trusil\*

Es importante que estos excipientes se utilicen en cantidades lo más pequeñas posible para lograr el efecto endulzante/saborizante deseado. En particular, los excipientes identificados (\*) se deben utilizar en cantidades de no más de aproximadamente un 2 % de la fórmula por la masa. Si se considera que los excipientes anteriores se utilizan en cantidades por encima del límite confiable y su impacto será insignificante, es posible que se solicite información adicional sobre el impacto de esa cantidad de excipiente en la absorción del cinc para realizar una evaluación.

Es importante tener en cuenta que el consejo anterior del PQP de la OMS no significa que otros endulzantes/saborizantes no sean aceptables; indica que el uso de otros endulzantes/saborizantes se debe justificar con información de respaldo sobre el impacto en la absorción del cinc.

## Proceso de fabricación

Los comprimidos de cinc y las soluciones orales de cinc se deben fabricar según los principios reconocidos de las GMP con ingredientes que cumplan con las especificaciones diseñadas para asegurar que los productos finales cumplan con los requisitos de las monografías del compendio.

Se debe informar la uniformidad del lote utilizado en los estudios de bioexención y biodisponibilidad. Además, se debe presentar un protocolo de validación del proceso de

---

<sup>2</sup> Organización Mundial de la Salud/Equipo de precalificación 2016. *Q&A: Submission of Applications for Prequalification of Zinc Tablets and Zinc Oral Liquid (Solution)*. Ginebra: OMS/PQT. Disponible en [https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/50%20Q%26A%20zinc%20sulfate%20tablets\\_Nov2016.pdf](https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/50%20Q%26A%20zinc%20sulfate%20tablets_Nov2016.pdf)

fabricación de los tres primeros lotes a escala de fabricación. Si el fabricante ya fabrica lotes a escala de producción, se debe enviar toda la información de validación completa de al menos tres lotes a escala de producción consecutivos.

## Empaque

Los comprimidos de cinc por lo general se empaquetan en blíster de PVC/PVDC-papel de aluminio.

Las soluciones orales de cinc se empaquetan en botellas de vidrio o plástico.

Se debe demostrar la aptitud del contenedor, incluidas las siguientes propiedades:

### Seguridad

- Blíster: declaraciones en cuanto al cumplimiento con las regulaciones de aditivos alimentarios adecuados (por ej., regulaciones de la FDA o la UE)
- Botellas de vidrio/plástico: declaración y pruebas de grado alimenticio según USP<660>/Farmacopea Europea 3.2.1 (Vidrio); USP<661>/Farmacopea Europea 3.1.10 (Plásticos)

### Protección

- Blíster: el WVTR y el índice de LT según USP<671>
- Botellas de vidrio/plástico - Plásticos: WVTR (pérdida de peso) y LT según USP<671>

### Compatibilidad

- Datos sobre estabilidad acelerada y a largo plazo de los productos terminados empacados.
- Se requiere un estudio único de extraíbles (por ej., USP<661> y USP<671>) y los lixiviables (ya sea un estudio o una certificación de que los materiales de construcción para los componentes de empaque en contacto con el producto cumplen con los requisitos de los aditivos alimentarios indirectos: por ej., el Título 21 del Código de Regulaciones Federales [Code of Federal Regulations, CFR] 174–186) para las soluciones orales en botella de plástico.

Las soluciones orales en contenedores de dosis múltiples deben tener un dispositivo capaz de administrar el rango de dosis necesario de manera uniforme (5–10 ml para una solución de 10 mg/5 ml). Se debe proporcionar una muestra del dispositivo, junto con (1) especificaciones (con identificación infrarroja del material); (2) datos para demostrar la uniformidad de masa de las dosis entregadas por el dispositivo de medición en la dosis más baja; y (3) las “Instrucciones de uso y manipulación”, las cuales deben proporcionar instrucciones claras.

## Requisitos de bioequivalencia

Debido a que actualmente no hay un producto comparador disponible, no es posible realizar un estudio de bioequivalencia. El primer paso para la aprobación de la parte de seguridad y

eficacia de un expediente de la mayoría de los productos será la solicitud de una bioexención. Es posible obtener una bioexención del requisito de realizar estudios in vivo si se proporciona documentación de respaldo adecuada. A continuación, se describen los requisitos de una bioexención.

### **Comprimidos (dispersables)**

La absorción del cinc es sensible a muchos factores que afectan el estado gastrointestinal o la disponibilidad de cinc a través de interacciones, como el acomplejamiento. Por esta razón, se puede considerar una exención del requisito de proporcionar datos de un estudio in vivo sobre el producto propuesto en las siguientes circunstancias específicas:

- Se proporciona evidencia para demostrar que los excipientes no tienen un impacto negativo en la absorción del cinc.
- Está comprobado que el cinc del producto propuesto se disuelve completamente después de un minuto según la prueba de solubilidad descrita más abajo.

### **Efectos de los excipientes en la absorción del cinc**

El posible impacto de las interacciones entre los iones de cinc y los excipientes sobre la absorción es muy difícil de predecir. Los endulzantes son una gran preocupación. Tal como se indica en el documento de guía de la OMS sobre la producción de comprimidos y soluciones orales de cinc, los productos pueden contener uno o más saborizantes o endulzantes para mejorar la aceptabilidad, pero estas sustancias “no deben perjudicar la biodisponibilidad o la eficacia terapéutica, ni la seguridad de la preparación”. Con el fin de obtener una exención de los estudios in vivo, los fabricantes deben proporcionar evidencia de que los endulzantes utilizados no afectarán de forma negativa la absorción del cinc de la fórmula. Esa evidencia puede venir de la literatura o de estudios in vivo, como datos de absorción comparativos de células o intestinos infundidos.

Es posible que se solicite información similar sobre otros excipientes durante la evaluación del producto si no hay suficiente información disponible sobre los excipientes y su impacto en la absorción del cinc.

### **Prueba de solubilidad**

La prueba de solubilidad se puede realizar con comprimidos de un lote comercial o piloto significativo. Se debe evaluar el porcentaje de cinc de la solución en las siguientes condiciones:

- Se debe sumergir un comprimido en 5,0 ml de agua a temperatura ambiente. Se debe dejar reposar el recipiente que contiene el comprimido en agua por un minuto sin agitar. Después de 1 minuto, se debe filtrar la solución de inmediato (por ej., con un filtro de jeringa) y, luego, analizarla para determinar el contenido de cinc.
- Se debe calcular la cantidad de cinc presente en la solución como un porcentaje del cinc total del comprimido. Se espera que el porcentaje informado esté próximo al que aparece en la etiqueta (con una tolerancia de variaciones de contenido y analíticas).

- Se debe utilizar un tamaño de muestra de al menos seis medidas ( $n \geq 6$ ).

Si no se puede establecer que los excipientes presentes en la fórmula del producto propuesto no tienen un impacto negativo en la absorción del cinc, se requieren datos de un estudio clínico que demuestren la eficacia del producto propuesto en el tratamiento de la diarrea aguda o datos de biodisponibilidad in vivo que demuestren que la administración del producto propuesto produce niveles adecuados de cinc en plasma dentro de un período de administración de 72 horas.

### **Solución oral**

Los mismos principios corresponden a los productos de solución oral. Para considerar una exención del requisito de realizar estudios in vivo, se debe proporcionar evidencia de que los excipientes presentes en la fórmula del producto propuesto no tienen un impacto negativo importante en la absorción de cinc. Si esto no se puede establecer, se requerirán datos de estudios in vivo, según lo descrito anteriormente.

## **Guía sobre el enmascaramiento del sabor de la OMS<sup>3</sup>**

### **Evaluación cualitativa del sabor por un panel del sabor<sup>4</sup>**

La prueba del consumidor se considera el mejor método para evaluar un producto. Se considera que los consumidores son individuos a quienes se evalúa previamente para verificar que son usuarios reales del producto probado, con particular interés en la calidad del producto. En consonancia con esta definición y teniendo en cuenta las diferencias sensoriales entre los adultos y los niños, es evidente que los niños como población objetivo son considerados el panel más adecuado para la evaluación del sabor de fórmulas pediátricas.

### **Recomendaciones para realizar ensayos del sabor en niños**

Para diseñar un estudio de palatabilidad en niños, los siguientes parámetros se deben considerar elementos clave:

- La prueba debe ser corta para adecuarse al período de atención de los niños.
- Debido a que los niños se distraen fácilmente, la prueba debe ser intrínsecamente motivadora y divertida.
- El procedimiento tiene que ser lo más fácil posible para que incluso los niños muy pequeños (por ej., preescolares) puedan entenderlo.
- Con el fin de asegurar que la evaluación sea confiable para prevenir la confusión y la fatiga del gusto, se debe limitar la cantidad de variantes probadas a un máximo de cuatro.

---

<sup>3</sup> Consulte el Anexo 7 de la Organización Mundial de la Salud. 2007. *Production of Zinc Tablets and Zinc Oral Solutions: Guidelines for Programme Managers and Pharmaceutical Manufacturers*. Ginebra: OMS.

<sup>4</sup> Agencia Europea de Medicamentos. 2005. *Reflection Paper: Formulation of Choice for the Paediatric Formulation*. EMA/CHMP/PEG/194810/2005. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf)

Los estudios de palatabilidad no se describen en ninguna guía regulatoria, pero deben considerarse como estudios clínicos realizados por personal calificado con la aprobación del comité de ética y el consentimiento informado de los padres o tutores, y el consentimiento del niño, si corresponde. Es posible que existan dificultades éticas al momento de diseñar estudios seguros y adecuados, en los que los niños puedan participar fácilmente.

### **Participación y desempeño en la prueba**

En general, se considera que los niños mayores de 4 años pueden participar en los ensayos del sabor. Los niños más pequeños a menudo son más tímidos y reacios. Además, su capacidad de comprender y seguir la guía a veces es limitada; también pierden interés o pueden tener dificultad para concentrarse durante un periodo completo de prueba. El índice de fallos varía hasta el 50 %, según el diseño y la duración de la prueba. Además, por lo general, los niños pequeños no pueden comunicar sus sentimientos y preferencias.

Con el fin de mejorar la comprensión y aumentar la motivación de los niños, se recomienda comenzar con altas concentraciones del agente de prueba a evaluar (saborizante o endulzante) o con componentes conocidos (por ej., saborizantes comunes) y seguir con los más específicos e inusuales (por ej., frutilla o cereza y luego maracuyá). En algunos casos, comenzar la prueba con altas concentraciones del agente de prueba (por ej., el endulzante) sería inadecuado debido al desagradable sabor dulce o el dejo amargo. Los procedimientos para eliminar el sabor anterior pueden incluir enjuagarse la boca, comer galletas saladas y un intervalo lo suficientemente largo entre las sesiones.

### **Evaluación sensorial: pruebas afectivas y analíticas, y clasificación**

Probablemente el punto más crítico de la evaluación sensorial es definir el objetivo. El objetivo de la prueba determinará el tipo y la edad de los sujetos y la metodología para diseñar, conducir e interpretar el estudio y sus resultados. Las consideraciones incluyen lo siguiente:

- La prueba afectiva incluye pruebas de aceptación/preferencia. Las preguntas típicas son “qué muestra prefieres”, “cuánto te gusta” y “qué es lo que no te gusta”.
- La prueba analítica requiere el uso de metodologías sensoriales objetivas que busquen determinar las características/propiedades de cada artículo de prueba, sin definir las medidas de aceptación/preferencia. Las pruebas analíticas responden preguntas como “qué muestra es más amarga” o “qué muestra es diferente”. Los métodos analíticos ayudan a definir las propiedades sensoriales de la preparación del producto medicinal y diferenciar entre las variantes, pero no predicen directamente cuánto gustará una variante. Por lo general, se utiliza como herramienta técnica para respaldar los propósitos de desarrollo/optimización.
- La clasificación es un método muy directo que se puede utilizar para la evaluación de preferencia o analítica (“clasifique las muestras en orden de preferencia” o “clasifique las muestras en orden ascendente de amargor”, respectivamente). La ventaja de este método es el procedimiento simple. Sin embargo, los resultados del estudio pueden estar distorsionados debido a la memoria y la atención limitadas del probador durante todo el período de

prueba. Esta limitación puede ser más pronunciada según la edad de los sujetos participantes.

### **Principios de evaluación**

En la mayoría de los casos, se abordan el olor, la textura, el sabor y el deajo y, a veces, también la apariencia (por ej., si tiene color). El lenguaje del cuestionario debe ser simple, inteligible y claro para todos los participantes, independientemente de la edad, las habilidades sociales y el nivel de desarrollo. Se recomienda utilizar términos de uso frecuente y conocidos conformes a la edad de los participantes para describir estas propiedades, como por ejemplo:

- Dulce, salado, ácido y amargo para caracterizar el sabor
- Fino, grueso, viscoso, arenoso para describir la textura del artículo de prueba
- Dulce, salado, ácido y amargo, pero también astringente, entumecimiento o frescura para describir el deajo

Los siguientes dos principios para la evaluación del sabor se establecen en estudios de palatabilidad con niños: opinión verbal y escala hedónica facial.

- La opinión verbal seguida por la puntuación en una escala de, por ejemplo, 1 a 5, donde 1 corresponde a muy bueno y 5 corresponde a muy malo, facilita la evaluación estadística de los datos obtenidos.
- Por el contrario, la escala hedónica facial permite la expresión de preferencias mediante una escala pictórica.

Se considera que los niños menores de 6 años no son capaces de expresar las diferencias en la percepción del sabor mediante el uso del método preferencial. Se podría lograr una estimación confiable de las diferencias, en particular en este grupo etario (< de 5 años), utilizando las opiniones espontáneas del niño después de una pregunta de control. La escala hedónica facial no se puede utilizar solamente para discriminar entre los sabores de las fórmulas probadas en el grupo etario más joven. Los niños pequeños pueden relacionar las figuras con otras cosas aparte del sabor (por ej., cara feliz = no tengo que estar más en el hospital, cara triste = dolor o malestar). Las expresiones faciales y el patrón de comportamiento del sujeto (hacer caras pícaras, encogerse de hombros, vomitar o escupir la fórmula) también pueden reflejar la aceptación de la fórmula probada. Para asegurar un resultado confiable de un estudio de palatabilidad con niños pequeños, se sugiere involucrar a padres, tutores o proveedores de la salud en el estudio, y consultarles sobre el malestar u otras observaciones relacionadas con la aceptación del medicamento del estudio. Debido a que los niños más grandes juzgan de manera más crítica que los más pequeños, pueden discriminar entre las fórmulas tanto mediante la opinión verbal como la escala hedónica.

Independientemente de la edad de los niños y del principio de evaluación seleccionado, se sugiere incluir en el cuestionario preguntas finales de la evaluación general de sabor de la fórmula, como “qué fórmula es mejor” o “qué fórmula sabe peor”. Se pueden utilizar enfoques similares para la evaluación del sabor utilizado: “cuál de los sabores que probaste te gustó más” o “cuál es el que menos te gustó”.

## Guía de la OMS sobre el estudio de aceptación<sup>5</sup>

El estudio de aceptabilidad se considera un ensayo clínico y, por lo tanto, debe estar a cargo de personal calificado, tener la aprobación del comité ético y el consentimiento informado de los padres y tutores. Por lo tanto, la realización del estudio debe cumplir con los estándares éticos aceptados (es decir, ICH2 Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki).

El estudio se debe realizar en la comunidad, en niños con diarrea aguda. Los resultados de los niños hospitalizados con diarrea grave tendrán validez limitada. Sin embargo, se puede inscribir a los niños en las clínicas, incluidas las instalaciones de hospitales, en donde se presentan para recibir tratamiento, y esto puede ofrecer un entorno favorable para la evaluación de la aceptabilidad del sabor de los comprimidos y la solución, debido a la disponibilidad de personal capacitado, por ejemplo.

Un componente esencial del estudio de la aceptabilidad es la evaluación del cumplimiento de un régimen de tratamiento completo. En consecuencia, a los niños se les debe recetar comprimidos o solución de cinc, 10 o 20 mg por día según la edad, por 10–14 días, y se programa una visita para 2 semanas después, en lo posible en la casa del niño, para evaluar la aceptabilidad y el cumplimiento del tratamiento de cinc.

La población del estudio debe consistir en niños, de 3 a 59 meses, que hayan sufrido un episodio de diarrea aguda. Según consideraciones estadísticas,<sup>6</sup> el estudio debe apuntar a reclutar 300 sujetos, incluidos 150 niños de hasta 18 meses y 150 niños mayores de 18 meses.

Se debe excluir a niños con deshidratación grave (por ej., que requieren hospitalización); han tomado otros medicamentos durante las últimas 24 horas; tienen alergia a alguno de los constituyentes del producto de prueba; o tienen una afección médica que puede interferir con la capacidad de discriminar el sabor, por ejemplo, un resfrío común, o una infección sinusal o bronquial.

La aceptabilidad se evalúa según el informe del cuidador sobre el comportamiento del niño al administrarle el medicamento. Se le pregunta al cuidador cuál es su percepción del sabor de la preparación de cinc administrada al niño, en comparación con otros medicamentos. Las posibles respuestas son “mejor”, “igual” o “peor” que otros medicamentos.

El cumplimiento se evalúa según la cantidad de dosis de medicación que toma cada niño.

Por lo general, se considera que un tratamiento tiene buena aceptabilidad si al menos el 70 % de los niños toman el 80 % del tratamiento indicado.

---

<sup>5</sup> Consulte el Anexo 8 de la Organización Mundial de la Salud. 2007. *Production of Zinc Tablets and Zinc Oral Solutions: Guidelines for Programme Managers and Pharmaceutical Manufacturers*. Ginebra: OMS.

<sup>6</sup> Para identificar una diferencia mínima de  $\pm 7,5$  % en la aceptabilidad entre los niños mayores y menores de 18 meses con una aceptabilidad anticipada del 70 % ( $p$ ), lo cual establece el nivel de confianza al 95 % ( $z = 1,95$ ), el estimado del tamaño de la muestra resultante es 140 niños por grupo. Para adaptarse a las posibles deserciones, es necesario agregar 10 niños a cada grupo, lo cual deja una muestra objetivo final de 300 niños (150 en cada grupo etario).