

¿Qué está pasando?! ¿Oftálmicos, Quo Vadis??

Muy estimados lectores, en este artículo vamos a tratar un caso desafortunado que ha provocado ciertas muertes y lesiones graves en pacientes norteamericanos, como consecuencia de unos colirios oftálmicos contaminados.



EDUARDO SANZ
SENIOR ADVISER
PHARMACEUTICAL
INDUSTRY

Los hechos, tal como los refleja Los Angeles Times, son los siguientes: Cuatro personas más murieron y otras sufrieron la pérdida de la vista por el uso de gotas oftálmicas contaminadas con una bacteria resistente a los medicamentos, según informaron las autoridades de Estados Unidos. Las gotas de las empresas farmacéuticas EzriCare y Delsam Pharma fueron retiradas del mercado en febrero, y las autoridades de salud continúan rastreando los casos de infecciones mientras investigan el brote. En el último recuento del gobierno, se diagnosticaron 68 infecciones por la bacteria, que ha causado un total de tres muertes y ocho casos de ceguera, según informaron el martes los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés). Esta cifra es superior a la de una muerte y cinco casos de ceguera permanente registrados el mes pasado. Los CDC informaron que cuatro personas debieron someterse a cirugía para extirparles un globo ocular a causa de las infecciones. El brote es considerado particularmente preocupante porque la bacteria que lo provoca es resistente a los antibióticos estándar. EzriCare Artificial Tears se ha relacionado con 55 casos de infección bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa* entre mayo de 2022 y enero de 2023 en 12 estados norteamericanos. Las infecciones han provocado hospitalizaciones, pérdida de visión y una muerte.

Las lágrimas artificiales EzriCare fueron formuladas, diseñadas e importadas en Estados Unidos por Aru Pharma Inc y fabricadas en la India por Global Pharma Healthcare PVT LTD. Una investigación de la agencia realizada a principios de año en las instalaciones detectó graves problemas de



contaminación en los equipos empleados para desarrollar el colirio. Posteriormente, la FDA va más allá, y la CNN publica el siguiente artículo: Veintiséis productos de colirios de venta libre, incluidos los que se venden con marcas comerciales como CVS, Target y Rite Aid, podrían provocar una infección ocular grave que genere pérdida de visión o ceguera, advierte la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés). La agencia encontró “condiciones insalubres en las instalaciones de fabricación y resultados positivos de pruebas bacterianas en el muestreo ambiental de áreas críticas de producción de medicamentos en las instalaciones” y recomienda que se retiren los productos. Se supone que las gotas para los ojos, vendidas bajo las marcas CVS Health, Rite Aid, Target Up&Up, Leader (Cardinal Health), Rugby (Cardinal Health) y Velocity Pharma, son estériles. No hay informes de lesiones por el uso de los productos en este momento, según la FDA, pero la agencia dice que cualquier persona “que tenga signos o síntomas de una infección ocular después de usar estos productos debe hablar con su proveedor de atención médica o

buscar atención médica “inmediatamente”. También aconseja que cualquier persona que tenga estas gotas para los ojos las deseché inmediatamente. Target, Rite Aid y CVS están retirando los productos de las tiendas y dejarán de venderlos en línea. Los productos vendidos bajo los nombres de Leader, Velocity y Rugby pueden estar todavía en algunas tiendas o disponibles en línea y no deben comprarse, dijo la FDA. A principios de este año, la FDA emitió una advertencia de no utilizar otros productos en forma de gotas para los ojos debido a la contaminación microbiana.

Hasta aquí los hechos...

Es muy importante remarcar que la clasificación legal de este producto no es de medicamento (Drug) sino de Producto Sanitario (Medical Device), y aquí es donde arranca un debate muy importante que desemboca en una nueva guía que viene y vamos a desglosar; desde la pregunta inicial y vital de ¿Deben tener los productos sanitarios y los cosméticos legislación “más laxa” que los medicamentos cuando generalmente se consumen mayores cantidades y durante más tiempo? Y la FDA emite el siguiente borrador de guía a finales del 2023.

Quality Considerations for Topical Ophthalmic Drug Products Guidance for Industry

DRAFT GUIDANCE

Las características fundamentales de la norma que viene, y a Europa también, son las siguientes:

- El término medicamento, tal como se utiliza en esta guía, se refiere a medicamentos aprobados conforme a solicitudes de nuevos medicamentos (NDA) y solicitudes abreviadas de nuevos medicamentos (ANDA) según la sección 505 de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Ley Cosmética (Ley FD&C; 21 U.S.C. 355); productos biológicos autorizados según la sección 351(a) o (k) de la Ley Pública, Ley de Servicios de Salud (Ley PHS; 42 U.S.C. 262(a) o (k)) que están regulados como medicamentos; y otras drogas que, si bien también sujetas a los requisitos de CGMP, no se comercializan conforme a una aprobación o licencia, incluidos los productos comercializados de conformidad con la sección 505G de la Ley FD&C (a menudo denominados medicamentos monográficos de venta libre (OTC)) y medicamentos agravados por instalaciones de subcontratación de conformidad con la sección 503B de la Ley FD&C. La esterilidad del producto es un atributo de calidad crítico (CQA) para los productos farmacéuticos oftálmicos. Casos recientes de productos farmacéuticos oftálmicos contaminados microbianamente que provocan lesiones graves y la muerte, como, así como los retiros recientes, resaltan la importancia de la esterilidad del producto.
- Fabricantes de estériles, los productos farmacéuticos deben cumplir con los requisitos de CGMP para garantizar la esterilidad del producto.
- Los medicamentos oftálmicos deben diseñarse y controlarse adecuadamente para evitar daños por contaminación microbiana a lo largo de su vida útil y período de uso, lo cual debe ser respaldado por datos de estabilidad.

- Si un medicamento multidosis no posee actividad antimicrobiana inherente adecuada para preservar la formulación, esta debe formularse con un conservante adecuado.
- Algunos fabricantes han intentado utilizar una formulación sin conservantes para un líquido multidosis junto con un diseño destinado a eliminar el potencial de contaminación microbiana. Estas formulaciones y presentaciones asociadas deben ofrecer información sólida sobre la protección para cada unidad producida, para evitar el riesgo de lesiones resultantes de la exposición a la contaminación incidental durante múltiples usos del producto.



- Para productos farmacológicos oftálmicos tópicos envasados en contenedores opacos, se deben utilizar tecnologías apropiadas (por ejemplo, espectroscopia de rayos X) o pruebas destructivas para identificar partículas dentro del rango de tamaño visible aceptado.
- Los productos farmacéuticos oftálmicos deben evaluarse en busca de extraíbles y lixiviables.
- La evaluación de seguridad debe abordar la toxicidad ocular y el potencial de irritación de tales lixiviables, además de la seguridad sistémica, según corresponda.
- Los fabricantes deben documentar la siguiente información y los solicitantes deben incluirla en la especificación del producto farmacéutico:

Cada producto de degradación o impureza identificado especificado como porcentaje del activo ingrediente farmacéutico (API).

Cada producto de degradación o impureza no identificado especificado como porcentaje del API.

Cualquier producto de degradación o impureza individual no especificado.

Productos totales de degradación o impurezas.

- Todos los envases de medicamentos oftálmicos deben estar estériles al momento de llenarlos, cerrarlos y sellarlos, para evitar el uso del producto sin destrucción del sello. Además, deben cumplir con los requisitos de embalaje a prueba de manipulaciones.
 - Para todos los productos farmacéuticos oftálmicos tópicos, la FDA recomienda que el volumen máximo de llenado de un envase de dosis unitarias (sin conservantes) no debe superar los 0,5 ml.
 - Para todos los productos farmacológicos oftálmicos tópicos, la FDA recomienda que el tamaño de la gota en una multidosis debe estar entre 20 y 70 microlitros.
 - Antes de realizar estudios de estabilidad primaria, los solicitantes de NDA deben realizar un trabajo de desarrollo preliminar para evaluar las condiciones de almacenamiento en dos orientaciones diferentes: una posición vertical y una posición invertida u horizontal. Los datos de este trabajo preliminar deben usarse para capturar y caracterizar las diferencias en los atributos de calidad, si las hay, y determinar la orientación en el peor de los casos.
 - Para productos farmacéuticos oftálmicos envasados en CCS (Container Closure System) semipermeables, solicitantes y fabricantes deben realizar una prueba de pérdida de agua para evaluar las propiedades de transmisión de humedad del CCS y las propiedades protectoras de cualquier embalaje secundario utilizado.
- Y algunos puntos más que recomiendo que leamos...

La ley, como consecuencia de lo acontecido, es y será más dura en cuanto a las características, cualidades y pruebas de los productos, así como respecto a los requerimientos GMP de las instalaciones fabriles.

¿Se extenderá esta norma a los productos oftálmicos estériles con la categorización de productos sanitarios? Yo personalmente creo que sí, por lo que mi humilde consejo es que se preparen con anticipación. Espero que este artículo haya sido útil, y si tienen alguna duda, ya saben dónde encontrarme ●