

► En este número:

p 13 / I: Normativa y recomendaciones sobre farmacovigilancia en España: Información para los profesionales sanitarios

## ► Normativa y recomendaciones sobre farmacovigilancia

en España: información para los profesionales

### ► Introducción

El pasado mes de julio de 2002, entró en vigor el Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (1). Esta normativa se realiza con el fin de transponer la correspondiente Directiva de la Unión Europea (2) así como desarrollo de la Ley del Medicamento (3) en esta materia. Una parte de esta normativa está relacionada con procedimientos y comunicaciones sobre aspectos de la farmacovigilancia de la Industria Farmacéutica y su relación con las administraciones sanitarias.

Hay, en cualquier caso, aspectos de la nueva normativa aprobada que involucran directamente a los profesionales del sistema sanitario, tanto en su actividad asistencial (notificación de sospechas de reacciones adversas, información sobre la seguridad de los medicamentos) como de investigación clínica con medicamentos (publicación de casos, investigador en estudios). Además, en el Real Decreto referido, se hace referencia a las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia, documento (4) con normas y recomendaciones para el desarrollo del Programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos en las Comunidades Autónomas. Un resumen de estos aspectos se refleja a continuación.

### ► Concepto y fines de la farmacovigilancia

La farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, se define en el nuevo Real Decreto (Art 1) como actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de dichos medicamentos. El fin primordial de la farmacovigilancia es proporcionar de forma continuada la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos, posibilitando así la adopción de las medidas oportunas y, de este modo, asegurar que los medicamentos disponibles en el mercado presenten una relación beneficio-riesgo favorable para la población en las condiciones de uso autorizadas. La farmacovigilancia es una responsabilidad compartida por las autoridades competentes, los titulares de la autorización de comercialización (industria farmacéutica) y los profesionales sanitarios. La información sobre los riesgos asociados a los medicamentos puede proceder de las siguientes fuentes (Art.3):

- espontánea de casos individuales de sospechas de reacciones adversas por parte de profesionales sanitarios.
- Estudios post-autorización, incluyendo los estudios farmacoepidemiológicos.

- Bases de datos sanitarias informatizadas.
- Información pre-clínica de experimentación animal e información de los ensayos clínicos de un medicamento.
- Informaciones relacionadas con la fabricación, conservación, venta, distribución, dispensación y hábitos de utilización, prescripción y administración a los pacientes de un medicamento.
- Publicaciones de la literatura médica.
- Otras fuentes de información, como las relativas al uso incorrecto y abuso de los medicamentos, que pueda repercutir sobre la evaluación de los beneficios y riesgos de los medicamentos; así como las procedentes de otras autoridades sanitarias y organismos sanitarios internacionales.

### ► Sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano

Según la Ley del Medicamento, el Sistema Español de Farmacovigilancia constituye la estructura descentralizada que integra las actividades que las Administraciones sanitarias realizan para recoger y elaborar la información sobre reacciones adversas a los medi-

1. Artículo publicado en el Boletín de Farmacovigilancia de Castilla La Mancha; 13 (2), 2002, reproducido íntegramente con permiso de dicho Centro.

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. La alerta de Farmacovigilancia es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. M. Siurot, s/n H.U. "Virgen del Rocío", 41013, Sevilla. Tfno. y Fax: 955 013 176. Email: cafv@hvr.sas.junta-andalucia.es.

Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.



## Programa de notificación espontánea: Definiciones

### Programa o Sistema de Notificación Espontánea

Método de farmacovigilancia basado en la comunicación, recogida y evaluación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, realizadas por un profesional sanitario, incluyendo las derivadas de la dependencia a fármacos, abuso y mal uso de medicamentos.

### Tarjeta amarilla:

Formulario para la notificación de sospechas de reacciones adversas, distribuida por los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de las Comunidades Autónomas a los profesionales sanitarios.

### Reacción adversa:

Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas.

### Reacción adversa grave:

Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.

### Reacción adversa inesperada:

Cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la ficha técnica.

### Abuso de un medicamento:

El uso excesivo intencionado, persistente o esporádico de un medicamento que se ve acompañado de efectos nocivos físicos o psicológicos.

## Tabla 1

camentos, coordinado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Agencia Española del Medicamento. Está integrado por:

- La Agencia Española del Medicamento, entre cuyas funciones descritas en el Real Decreto 711/2002 (Art 5) destacan: la planificación, coordinación y desarrollo del Sistema Español de Farmacovigilancia, el establecimiento y administración de la base de datos del SEFV, así como la distribución de la información pertinente a los titulares de la autorización de comercialización y a los países de la Unión Europea. También es función de la Agencia promover la creación de bases de datos sanitarias informatizadas que sirvan como fuente de información para la realización de estudios farmacoepidemiológicos.
- Los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de las Comunidades Autónomas (Art 6) (coordinados e integrados en el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia), a quien compete implantar, desarrollar y potenciar en su ámbito territorial el Programa de Notificación Espontánea (ver definiciones en la Tabla 1), así como otros programas. En particular, les corresponde recibir, evaluar y procesar las sospechas de reacciones adver-

sas producidas en su ámbito territorial y comunicadas por los profesionales sanitarios o por la industria farmacéutica, así como las procedentes de la bibliografía científica y de los estudios post-autorización, cuando proceda.

- Los profesionales sanitarios. Tanto unos como otros realizarán su labor de conformidad con las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, definidas como el conjunto de normas o recomendaciones destinadas a garantizar la autenticidad y la calidad de los datos recogidos en farmacovigilancia, que permitan evaluar en cada momento los riesgos atribuibles al medicamento; la confidencialidad de las informaciones relativas a la identidad de las personas que hayan presentado o notificado las reacciones adversas; y el uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales de alerta.

### ► Obligaciones de los profesionales sanitarios (art 7)

Los médicos, farmacéuticos, enfermeros y demás profesionales sanitarios tienen la obligación de:

- Notificar toda sospecha de reacción adversa de las que tengan conocimiento durante su práctica habitual y enviarla lo más rápida-

mente posible al órgano competente en materia de farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma correspondiente, mediante el formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas («tarjeta amarilla»). De acuerdo con las "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia" Esta responsabilidad se refiere especialmente a las reacciones adversas graves o inesperadas y todas aquellas de fármacos de reciente comercialización.

- Conservar la documentación clínica de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, con el fin de completar o realizar el seguimiento, en caso necesario.
- Cooperar con los técnicos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, proporcionando la información necesaria que éstos les soliciten para ampliar o completar la información sobre la sospecha de reacción adversa.
- Mantenerse informados sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren.
- Colaborar con los responsables de farmacovigilancia de los titulares de autorizaciones de comercialización, en caso de una sospecha de reacción adversa a una de sus especialidades farmacéuticas, aportando la información que se precise para su posterior notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia.
- Colaborar, en calidad de expertos, con la Agencia Española del Medicamento y los órganos competentes de las Comunidades Autónomas, en la evaluación de los problemas de seguridad de los medicamentos de uso humano.

### ► Buenas prácticas de publicación en farmacovigilancia

La publicación en la literatura médica de reacciones adversas a medicamentos, y en particular la de casos o

series de casos de reacciones adversas, constituye una fuente de información para la farmacovigilancia en la que es necesario asegurar una calidad óptima y una menor demora en su publicación, bajo la óptica del interés para la salud pública. En este sentido, y en el contexto de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia, se han establecido recomendaciones, de las que se resumen a continuación las destinadas a los autores de las publicaciones:

- Están obligados a difundir rápidamente las informaciones pertinentes de que dispongan sobre sospechas de reacciones adversas en forma de publicaciones de buena calidad.
- Deben notificar previamente a las Autoridades sanitarias (a través del Sistema Español de Farmacovigilancia) las reacciones graves o inesperadas.
- Deben poner a disposición de los responsables editoriales todos los elementos que permitan asegurar la autenticidad de los datos.
- Deben indicar en el título de la publicación la reacción adversa y el/los medicamento/s sospechoso/s.
- Deben incluir en la publicación, los elementos que permitan evaluar la observación de forma óptima, teniendo en cuenta las características y el número de observaciones que se relatan y la existencia de casos ya notificados anteriormente en la literatura biomédica. Se tendrá especial cuidado en la siguiente información:
  - descripción de las características del sujeto involucrado: sexo, edad, antecedentes y enfermedades actuales,
  - descripción de la supuesta reacción adversa: fecha de aparición, parámetros clínicos y biológicos de diagnóstico, la evolución y la duración, la gravedad evaluada según los criterios internacionales,
  - descripción del medicamento/s

sospechoso/s y de los tratamientos simultáneos: denominación común internacional, nombre de la especialidad farmacéutica, forma farmacéutica, indicación/es, posología/s, fechas de inicio y final del tratamiento, si procede,

- los datos que permitan evaluar la relación de causalidad: duración del tratamiento, efecto de la retirada y de la reexposición eventual del medicamento/s sospechoso/s, datos clínicos o biológicos que expliquen el posible papel del medicamento/s implicado/s,
- etiología no farmacológica examinada y elementos que permitan excluirla,
- conocimiento de casos similares publicados en la literatura, que permitan evaluar la originalidad de la observación.
- la notificación de la sospecha al centro de farmacovigilancia correspondiente con la frase explícita: "esta reacción adversa se ha comunicado al SEFV".

La ausencia de uno o varios de los elementos antes mencionados será aceptable en los casos de reacciones adversas graves e inesperadas, siempre que esté justificado.

La publicación de series de casos debe permitir el mismo análisis que para los casos individuales. Si el número de casos impide la publicación detallada de cada observación, se presentarán los datos más importantes en forma de tabla (edad, sexo, tiempo de tratamiento y naturaleza de la reacción adversa, evolución después de interrumpir el tratamiento), mientras que el resto de la información mencionada anteriormente debe estar disponible a petición de los responsables editoriales.

- En el caso de la publicación de series de casos, se deben resaltar los distintos argumentos que sean comunes a las diferentes observaciones, que permitan establecer una relación causal y la identificación de factores de riesgo; informar, en la medida de lo posible, del número de casos con relación

a los datos de consumo del medicamento sospechoso, indicando el origen de la información.

- Se debe justificar la redacción precisa del título -en particular la posible relación de causalidad-, y las conclusiones en base a los datos notificados y mediante una discusión rigurosa.

### ► Intervención administrativa y comunicaciones a los profesionales sanitarios

De acuerdo con lo especificado en el nuevo Real Decreto, la Agencia Española del Medicamento, cuando de la evaluación de los datos de farmacovigilancia se infieran razones de interés público, defensa de la salud o seguridad de las personas, podrá restringir las condiciones de autorización de un medicamento, y establecer alguna de las reservas o restricciones del ámbito de uso del mismo que a continuación se enumeran:

- Uso hospitalario.
- Diagnóstico hospitalario o prescripción por médicos especialistas.
- Medicamento de especial control.

Además podrá suspender temporalmente o revocar definitivamente la autorización de un medicamento cuando:

- ser nocivo o no seguro en las condiciones normales de empleo.
- Resulte no ser terapéuticamente eficaz.
- Por cualquier otra causa suponga un riesgo previsible para la salud o seguridad de las personas.
- Muestre una relación beneficio-riesgo desfavorable.

Para todo ello, la Agencia Española del Medicamento contará con el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, como órgano de asesoramiento y participación de expertos en la evaluación de la seguridad de los medicamentos.

Así mismo se prevé que la Agencia Española del Medicamento informará a las Comunidades Autónomas y otros organismos responsables acerca de la adopción de las medidas referidas que, por su relevancia para la salud pública, deban darse a conocer a los profesionales sanitarios. Las Comunidades Autónomas difundirán dicha información entre los profesionales sanitarios que, tanto en el sector público como en el privado, ejercen su actividad en su ámbito territorial.

### ► **Los investigadores de los estudios post-autorización**

Se define Estudio post-autorización como cualquier estudio realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones de su ficha técnica autorizada o bien en condiciones normales de uso. Según el Real Decreto 711/2002, los estudios post-autorización deberán tener como finalidad el complementar la información obtenida durante el desarrollo clínico de los medicamentos previo a su autorización. No se planificarán, realizarán o financiarán estudios post-autorización con la finalidad de promover la prescripción de los medicamentos. Para garantizarlo las administraciones sanitarias competentes establecerán las condiciones para la realización de estos estudios. En el caso de tratarse de ensayos clínicos, la normativa vigente (5) ya establece los requisitos para su revisión por un Comité Ético de Investigación Clínica y su autorización por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Para los estudios post-autorización de tipo observacional, a partir de ahora, tendrán que tenerse en cuenta los requisitos comunes mínimos a todas la Comunidades Autónomas (6), así como el desarrollo reglamentario que realicen en el futuro las Comunidades Autónomas. Estos requisitos mínimos, de acuerdo con las directrices establecidas por el Comité de Seguridad

de Medicamentos de Uso Humano (7), se podrían resumir en:

- Todos los estudios post-autorización de tipo observacional deben ser sometidos a la consideración de un Comité Ético de Investigación Clínica acreditado, a excepción de aquellos estudios que se realicen mediante la utilización de registros que no contengan datos de carácter personal.
- Cuando se trate de un estudio post-autorización de seguimiento prospectivo, el promotor y el investigador coordinador deberán expresar específicamente en el protocolo los procedimientos que se emplearán para garantizar que la realización del estudio no modificará los hábitos de prescripción del médico (o de dispensación del fármaco en caso de medicamentos que no requieran prescripción).
- Los profesionales sanitarios que contribuyan al estudio recogiendo información serán considerados como investigadores. Deberán firmar un compromiso en el que se reconocen como investigadores del estudio y afirman que conocen el protocolo y están de acuerdo con el; deberán obtener, en su caso, el consentimiento informado de los sujetos de investigación; respetar la confidencialidad de los sujetos participantes; y registrar los datos de forma correcta.
- Los investigadores podrán recibir una compensación proporcional al tiempo y responsabilidades adicionales dedicados al estudio, sin perjuicio de las normas internas de las entidades empleadoras de los investigadores relativas a esta cuestión. La percepción económica habrá de ser, en todo caso, explícita y transparente. Su participación en el estudio habrá de ser libre, voluntaria e independiente.

- Los estudios post-autorización de seguimiento prospectivos requerirán, previo a su inicio, autorización administrativa (que podrá ser por silencio administrativo) por parte de los órganos competentes de cada Comunidad Autónoma donde se vayan a llevar a cabo.

### **Bibliografía**

1. *REAL DECRETO 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE nº 173, de 20 de julio de 2002, págs. 26876-82.*
2. *Directiva 2000/38/CE de la Comisión, de 5 de junio, por la que se modifica el capítulo V bis «Farmacovigilancia» de la Directiva 75/319/CEE.*
3. *Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, Título II. Capítulo VI: Farmacovigilancia.*
4. *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones, 2000.*
5. *Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE nº 114 de 13 de mayo de 1993. Pág. 14346.*
6. *Circular nº 15/2002. Procedimientos de comunicación en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la Industria Farmacéutica y el Sistema Español de Farmacovigilancia. Agencia Española del Medicamento. Agosto 2002.*
7. *Directrices sobre estudios post-autorización. Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Julio de 2002.*

Consejo de redacción: Comité Andaluz de Farmacovigilancia. Presidente: Juan Ramón Castillo Ferrando. Secretario: Jaime Torelló Iserte. Vocales: Juan Carlos Domínguez Camacho, Benito Dorantes Calderón, Guadalupe Fernández Martínez, Javier García Alegría, Javier Ortiz González, José María Recalde Manrique. Redacción: Centro Andaluz de Farmacovigilancia. Redactor Jefe: Jaime Torelló Iserte. Edición: EASP, CADIME.

*El Centro Andaluz de Farmacovigilancia quiere expresar su agradecimiento a todos los profesionales que con su colaboración permiten seguir evaluando la seguridad de los medicamentos.*