

## 1. Normativa y recomendaciones sobre farmacovigilancia en España: información para los profesionales sanitarios

Reproducido, con permiso, del Boletín del Centro de Farmacovigilancia de Castilla La Mancha 2002;13(2).

Recientemente ha entrado en vigor el Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano<sup>1</sup>. Esta normativa tiene como fin transponer la correspondiente Directiva Europea<sup>2</sup> así como desarrollar la Ley del Medicamento<sup>3</sup> en esta materia.

Distintos aspectos de la nueva norma 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 (publicación de casos, participación en estudios). Y ello independientemente de que determinadas Unidades dentro del Sistema Sanitario tengan asignadas funciones específicas de desarrollo de la farmacovigilancia en sus respectivos ámbitos de actuación, como en el caso de los servicios farmacéuticos de atención primaria<sup>4,5</sup>, los servicios de farmacia de los centros hospitalarios<sup>3,4,5</sup>, así como los de farmacología clínica<sup>3</sup>.

Por otra parte, el documento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia<sup>6</sup> es la referencia, de acuerdo con el Real Decreto 711/2002<sup>1</sup>, para el desarrollo del Programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos en las Comunidades Autónomas, de modo que se garantice la autenticidad y calidad de los datos recogidos y de su interpretación. Así, la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, se define<sup>1</sup> como la 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. Se posibilita 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, la industria farmacéutica y los profesionales sanitarios. La información sobre los riesgos asociados a los medicamentos puede proceder de:

- Notificación 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 y de los ensayos clínicos.
- 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; así como las procedentes de otras autoridades y organismos sanitarios internacionales.

### La organización del sistema español de farmacovigilancia

El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) de medicamentos de uso humano constituye la estructura descentralizada que integra las actividades que las Administraciones Sanitarias realizan para recoger y elaborar la información sobre reacciones adversas a los medicamentos, coordinado por el Ministerio de Sanidad y Consumo<sup>3</sup>. Está integrado por:

## Índice

1. Normativa y recomendaciones sobre farmacovigilancia en España: información para los profesionales sanitarios.
2. Noticias sobre seguridad de medicamentos
  - 2.1. Riesgos y beneficios del tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos asociados a progestágenos: Nuevos datos.
  - 2.2. Epoetina alfa: Administrar por vía intravenosa a pacientes con insuficiencia renal crónica.
  - 2.3. Re-evaluación de la relación beneficio-riesgo de los agentes flebotónicos para administración por vía oral.

Dirigir la correspondencia a

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid  
Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios  
C/ O' Donnell, 50 1ª Planta 28009 Madrid  
Tfno. 91 586 76 40/91 • Fax 91 426 52 56  
Correo Electrónico cfv.cm@comadrid.es

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

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

- **La Agencia Española del Medicamento**, del Ministerio de Sanidad y Consumo. Entre sus funciones<sup>1</sup> están: 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** (los actuales Centros de Farmacovigilancia). Coordinados e integrados en el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia, y a quienes compete implantar, desarrollar y potenciar en su ámbito territorial el Programa de Notificación Espontánea (Tabla 1), así como otros programas. En particular, les corresponde recibir, evaluar y procesar las sospechas de reacciones adversas 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.
- **Los profesionales sanitarios.** Los médicos, farmacéuticos, enfermeros y demás profesionales sanitarios tienen la obligación<sup>1</sup> de:

- Notificar toda sospecha de reacción adversa de las que tengan conocimiento durante su práctica habitual y enviarla lo más rápidamente posible al órgano competente en materia de farmacovigilancia de su Comunidad Autónoma, mediante el formulario o "tarjeta amarilla" correspondiente. Esta responsabilidad<sup>6</sup> 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, proporcionando al SEFV la información necesaria que se les solicite para ampliar o completar la información sobre los casos.
- Mantenerse informados sobre los datos de seguridad de los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren.
- Colaborar con los responsables de farmacovigilancia de los titulares de

autorizaciones de comercialización en caso de haberles comunicado una sospecha de reacción adversa a una de sus especialidades farmacéuticas, aportando la información que se precise para su posterior notificación al SEFV.

- Colaborar, en calidad de expertos, con las autoridades sanitarias, en la evaluación de los problemas de seguridad de los medicamentos.

Cuando de la evaluación de los datos de farmacovigilancia se infieran razones de interés público, defensa de la salud o seguridad de las personas, la Agencia Española del Medicamento podrá restringir las condiciones de autorización de un medicamento, y establecer alguna de las siguientes restricciones del ámbito de uso del mismo<sup>1</sup>: uso hospitalario, diagnóstico hospitalario, prescripción por médicos especialistas, o medicamento de especial control. Además, podrá suspender temporalmente o revocar definitivamente la autorización de un medicamento cuando:

- Resulte ser nocivo o no seguro en las condiciones normales de empleo.
- Resulte no ser terapéuticamente eficaz.
- Por cualquier otra causa que 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.

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 ejercen su actividad en su ámbito territorial.

### Tabla 1. 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.

## Publicaciones, estudios y farmacovigilancia: papel de los profesionales sanitarios

La publicación en la literatura médica de casos o series de casos de reacciones adversas, constituye una fuente de información importante para la farmacovigilancia, ya que, desde la óptica de la salud pública, aportan una información que puede ser relevante para la toma de decisiones por las autoridades sanitarias. En este sentido, es necesario asegurar una calidad óptima y una menor demora en su publicación. Más relevante aún debería ser el papel de los estudios post-autorización, definidos<sup>1</sup> 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.

### Buenas prácticas de publicación en farmacovigilancia

En el contexto de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia, se han establecido<sup>6</sup> recomendaciones destinadas a los autores de las publicaciones de casos de reacciones adversas a medicamentos:

- Se notificarán previamente a las Autoridades sanitarias (a través del Sistema Español de Farmacovigilancia), en especial las reacciones graves o inesperadas.
- Las publicaciones de sospechas de reacciones adversas deben realizarse siempre en revistas biomédicas de buena calidad.
- Se deben poner a disposición de los responsables editoriales todos los elementos que permitan asegurar la autenticidad de los datos.
- Se debe indicar en el título de la publicación la reacción adversa y el/los medicamento/s sospechoso/s. Se debe justificar la redacción precisa del título - en particular la posible relación de causalidad- y las conclusiones en función de los datos notificados y mediante una discusión rigurosa.

**Tabla 2. Información que debe reflejarse en las publicaciones de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos**

- Las características del sujeto involucrado: sexo, edad, antecedentes y enfermedades actuales.
- La 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.
- La 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.
- La 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, en todo caso, deberá justificarse.

- Se deben incluir en la publicación los elementos que permitan evaluar la observación de forma óptima; en especial, los reflejados en la Tabla 2.

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.

### Estudios post-autorización: papel de los investigadores

Los estudios post-autorización se consideran necesarios para la obtención de un conocimiento que los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo clínico de los medicamentos no aportan. Dicho conocimiento es fundamental para orientar la práctica clínica y favorecer un uso racional de los medicamentos. Cabe reconocer, por otra parte, que con frecuencia los estudios post-autorización han servido de instrumento para la promoción encubierta de su uso. El Real Decreto 711/2002<sup>1</sup> prohíbe expresamente este tipo de prácticas promocionales encubiertas y establece que las administraciones sanitarias, en el ámbito de sus competencias, deben regular las condiciones por las que se realizarán dichos estudios, al objeto de favorecer los que tengan verdadero interés científico e impedir los que tengan un fin puramente promocional. Este mandato debe desarrollarse a través de normativas específicas por cada una de las Comunidades Autónomas.

En el caso de los ensayos clínicos, la normativa vigente<sup>7</sup> 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, y hasta que en el ámbito autonómico se realice el desarrollo reglamentario correspondiente, tendrán que tenerse en cuenta los requisitos o exigencias básicas propuestos por el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano<sup>8</sup>, y consensuados con las Comunidades Autónomas, que podemos resumir en:

- Todos los estudios post-autorización de tipo observacional deben ser valorados por un Comité Ético de Investigación Clínica acreditado; podrían exceptuarse aquellos estudios que se realicen mediante la utilización de registros que no contengan datos de carácter personal.
- Los estudios post-autorización de seguimiento prospectivo 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.

- En los estudios post-autorización de seguimiento prospectivos, el promotor y el investigador coordinador deberán expresar en el protocolo los procedimientos para garantizar que la realización del estudio no modificará los hábitos de 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 y están de acuerdo con el protocolo; deberán obtener, en su caso, el consentimiento informado de los sujetos de investigación; respetar la confidencialidad de los participantes, y registrar los datos de forma correcta.
- Los investigadores podrán recibir una compensación, sin perjuicio de las normas internas de las entidades empleadoras relativas a esta cuestión. La percepción económica habrá de ser, en todo caso, explícita y transparente. Su participación habrá de ser libre, voluntaria e independiente.

En la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid se está desarrollando la normativa referente a estos temas. ■

#### Referencias\*

- 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.- Ley 4/1996 de 26 de diciembre, de Ordenación del Servicio Farmacéutico de Castilla-La Mancha. Diario Oficial de Castilla-La Mancha nº 2, 10/01/1997.
- 5.- Ley 19/1998, de 25 de noviembre, de Ordenación y Atención Farmacéutica de la Comunidad de Madrid. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid nº 287, 03/12/1998.
- 6.- Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones, 2000.
- 7.- 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.
- 8.- Directrices sobre estudios post-autorización. Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Julio de 2002

\* El Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid puede proporcionar cualquiera de estos documentos a los profesionales sanitarios de la región que lo soliciten.