



**Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social  
Guatemala C. A.**

## **-Programa Nacional de Farmacovigilancia-**

**DIRECTRICES DE FARMACOVIGILANCIA  
PARA LAS EMPRESAS RESPONSABLES DEL REGISTRO  
SANITARIO DE UN MEDICAMENTO  
O PRODUCTO BIOLÓGICO Y AFINES**

**Guatemala 2010.**

# **DIRECTRICES DE FARMACOVIGILANCIA PARA LAS EMPRESAS RESPONSABLES DEL REGISTRO SANITARIO DE UN MEDICAMENTO O PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y AFINES**

## **1. FARMACOVIGILANCIA.**

**1.1 INTRODUCCIÓN:** es la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas, conocer su frecuencia y prevenir los daños en los pacientes.

Para cumplir con este cometido la Farmacovigilancia obtiene la información de diversas fuentes, entre ellos los Informes Periódicos de Seguridad que las empresas farmacéuticas responsables de los registros sanitarios de medicamentos (en adelante; Responsable del registro) elaboran sobre los productos que comercializan y que presentan periódicamente a las autoridades reguladoras.

## **1.2 IMPORTANCIA DE LA FARMACOVIGILANCIA.**

Los beneficios de los medicamentos son ampliamente conocidos, aun antes de ser comercializados, pero es posible encontrar Reacciones Adversas que no se detectaron en la etapa previa al mercadeo, por lo que deben de descubrirse cuando los medicamentos están siendo utilizados.

Esto se debe a que los medicamentos se estudian en condiciones diferentes a la práctica clínica. Los ensayos clínicos se realizan en grupos pequeños y selectos de individuos, obviándose a niños, mujeres embarazadas, ancianos, personas con insuficiencia renal o hepática, o que estén recibiendo otros medicamentos.

La Reacción Adversa a medicamentos es una de las causas principales de morbi-mortalidad. En los estados Unidos mueren por esta causa unas 100,000 personas anualmente, por lo que se hace necesario conocer con precisión, los problemas de salud que se originan con el uso de los medicamentos en nuestro país.

Guatemala cuenta con el Programa Nacional de Farmacovigilancia, como un ente perteneciente al Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, con el objetivo principal de coordinar los esfuerzos en Salud pública y Privada sobre la Seguridad y Eficacia de los medicamentos y para ello tiene formada una Red de farmacovigilancia con el Instituto Guatemalteco del Seguro Social, Centro Médico Militar y Salud Pública, para supervisar y evaluar permanentemente los medicamentos autorizados para su uso y comercialización en el país, ya que se pueden presentar Reacciones Adversas, incluso no descritas, dada la diversidad racial, genética, geográfica, dietética, cultural, además de los posibles cambios en la manufactura y almacenamiento.

Toda la información relevante debe ser compartida entre la empresa farmacéutica responsable del registro sanitario del medicamento, los laboratorios fabricantes, los distribuidores y el Programa Nacional de Farmacovigilancia, de manera que todas las partes involucradas en las actividades de Farmacovigilancia puedan asumir sus respectivas obligaciones y responsabilidades. Ello requiere un intenso intercambio de información entre el responsable del registro y el Programa de Farmacovigilancia, y

establecer al mismo tiempo procedimientos para evitar duplicaciones, garantizar la confidencialidad y asegurar la calidad de los sistemas y datos.

**La confidencialidad de los datos que se manejan en la unidad de farmacovigilancia es fundamental para asegurar la funcionalidad y credibilidad en este trabajo.**

### **1.3 OBJETIVOS DE LA FARMACOVIGILANCIA.**

1. Identificar y estimar cuantitativamente las reacciones adversas, Fallos terapéuticos e interacciones y enfermedades medicamentosas, especialmente las nuevas y las inesperadas.
2. Evaluar y registrar la información obtenida sobre estas reacciones, problemas de efectividad de los medicamentos.
3. Difundir oportuna y eficazmente la información obtenida, previamente procesada.
4. Proponer las medidas correctivas convenientes y verificar su cumplimiento.

## **2. BASE LEGAL.**

El marco jurídico de la vigilancia de los medicamentos de uso humano en Guatemala está establecido por el Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines, acuerdo gubernativo **Número 712-99, en el Título V, capítulo I, ARTICULO 91** el cual describe la obligación de declarar de los fabricantes y distribuidores de medicamentos, los efectos inesperados o tóxicos de los que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causados por los medicamentos que fabrican o comercializan, a las autoridades competentes, lo que requiere establecer un sistema de Farmacovigilancia por parte de la empresa para recoger, registrar y evaluar la información sobre Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).

**En cuanto a las sanciones para los que incumplan las presentes directrices, se especifican en el código de salud.**

### **3. Atribuciones de la empresa responsable del registro y de las autoridades competentes.**

#### **3.1 De la empresa:** La empresa debe contar con un sistema apropiado de Farmacovigilancia, que le permita asumir sus responsabilidades y obligaciones respecto a los productos que comercializa, adoptando las medidas oportunas cuando sea necesario, para aseverar la Seguridad y Eficacia de sus productos.

Debe de tener a su disposición, de manera permanente y continúa, a una persona responsable, debidamente cualificada, y con experiencia en todos los aspectos de Seguridad y Eficacia de los medicamentos, que desarrolle funciones específicas en esta importante área. El nombre de la persona a cargo de estas actividades en la empresa, debe proporcionarse a las autoridades del Programa Nacional de Farmacovigilancia.

#### **Funciones del responsable en la empresa.**

- \* Crear y mantener un sistema de farmacovigilancia, que asegure que la información sobre todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos comunicadas al personal de la empresa responsable del registro, incluyendo a los visitantes

- médicos, sea recogida y agregada de forma que pueda reconocerse en un único lugar.
- Asegurarse que cualquier solicitud de las autoridades competentes, sobre información adicional necesaria para la evaluación de los beneficios y riesgos de un medicamento, se contesta de manera detallada y rápida.
  - La preparación de los informes de farmacovigilancia que las autoridades competentes le soliciten, entre los que se incluyen los siguientes:
    - Informes periódicos de seguridad (IPS)
    - Informes de estudios post-comercialización, o sea de farmacovigilancia intensiva promovidos por las Compañías Farmacéuticas.
    - Evaluación continuada de la seguridad durante el período posterior a la autorización.

### **3.2 De las Autoridades competentes.**

Las atribuciones recaen sobre el Programa Nacional de Farmacovigilancia, que será la autoridad competente encargada de verificar que las empresas responsables de los registros sanitarios cumplan con las normas establecidas sobre el tema, así mismo en cumplimiento de la legislación, son funciones del Programa Nacional de Farmacovigilancia:

- Velar por la seguridad y eficacia de los medicamentos que se fabrican y comercializan en el país.
- Establecer un sistema para la recepción y evaluación de información sobre el balance beneficio-riesgo de los medicamentos.
- Supervisar continuamente el perfil de seguridad que presenta la empresa responsable de los productos fabricados y comercializados en el país.
- Vigilar por la funcionalidad de la Red de Farmacovigilancia del país.
- Adoptar las medidas oportunas.

## **4. Informes periódicos de seguridad (IPS).**

### **4.1 Principios generales.**

Los informes periódicos de seguridad (IPS) tiene como finalidad proporcionar a las autoridades competentes, la información actualizada a intervalos definidos, sobre la experiencia mundial en la seguridad de un medicamento después de su autorización para comercializarlo. A esos intervalos, las empresas responsables del registro facilitarán información resumida y clara, junto con una evaluación crítica del balance beneficio-riesgo del producto, a la luz de la información que se haya recabado después de la autorización.

Dicha evaluación determinará la necesidad de realizar valoraciones adicionales o cambios en las condiciones de autorización de comercialización, en la Monografía del producto, en el prospecto o en el material publicitario del producto.

Una vez autorizado un medicamento en Guatemala y aunque todavía no se haya comercializado, la empresa responsable del registro estará obligada a remitir un IPS, como se detalla en el apartado 4.2. No obstante, puede haber muchos casos en los que

no es necesario reiniciar el ciclo de presentación, o en los que se exima del requisito de presentar los IPS semestrales y anuales, debido a que muchos productos que se autorizan para su comercialización no contienen moléculas nuevas.

Todos los datos relevantes de seguridad de un medicamento, sean o no clínicos, se referirán únicamente al período que abarque el informe, referidos como datos del intervalo, excepto la información sobre la situación reguladora de solicitudes y revalidaciones de autorización, y los datos de reacciones adversas graves y no referenciadas. Estos últimos datos se proporcionarán tanto para el período en cuestión, como en resúmenes tabulados acumulativos desde la fecha de nacimiento internacional (FNI), que corresponde a la fecha de la primera autorización de comercialización del producto, concedida al titular del registro en cualquier país del mundo.

Para los medicamentos autorizados en Guatemala se considerará como FNI la fecha de nacimiento en los EE.UU. o en cualquier otro país. A efectos prácticos podrá considerarse como FNI el último día del mes en el que se autorizó el producto. El objeto principal del informe será las Reacciones Adversas. Se asume que todas las experiencias adversas notificadas espontáneamente son reacciones adversas a medicamentos, salvo que el profesional sanitario notificador indique lo contrario. **La Industria farmacéutica es la responsable de determinar la causalidad de los eventos adversos y cuando esto no sea posible, trasladará la notificación como sospecha de reacción adversa.** Con relación a la notificación de casos procedentes de estudios clínicos y de la bibliografía, se excluirán sólo aquellos casos en los que tanto el notificador como el responsable del registro juzguen no relacionarlos con el fármaco.

Las notificaciones de falta de eficacia, específicamente las referentes a fármacos utilizados para el tratamiento de enfermedades que pongan en peligro la vida, los anticonceptivos y las vacunas, pueden representar un riesgo importante y, en este sentido, constituir un problema de seguridad. Este tipo de casos se comentarán en el IPS.

**Toda falta de eficacia o fallo terapéutico debe notificarse al Programa Nacional de Farmacovigilancia, y dependiendo de la medida en que pone en riesgo a la población deberá hacerse en forma expedita.**

El aumento en la frecuencia de notificaciones de reacciones adversas ya conocidas constituye nueva información relevante.

Aunque en el IPS debe comentarse ese incremento del número de notificaciones, no se puede proporcionar directrices específicas sobre lo que constituye un aumento de la notificación o el método que debe utilizarse para su cuantificación. Los responsables del registro detallarán el método utilizado. En estos casos se juzgará si los datos reflejan un cambio significativo en la frecuencia de RAM o en el perfil de seguridad y si se puede proporcionar alguna explicación que justifique dicho cambio, por ejemplo la población expuesta y la duración de la exposición.

En los informes no se exige la comunicación de RAM no graves referenciadas, no obstante, a petición de la autoridad reguladora, se remitirá un listado de las que fueron comunicadas espontáneamente, como anexo al IPS.

#### **4.2 Requisitos de la presentación y frecuencia de los IPS.**

Los IPS se presentarán en los intervalos siguientes desde la fecha de nacimiento internacional para cada uno de los medicamentos, salvo que se indiquen otros requisitos en la autorización de comercialización:

- Inmediatamente a solicitud de las autoridades sanitarias.
- Cada 6 meses durante los primeros dos años, desde la fecha de la autorización.
- Luego anualmente los dos años siguientes.
- En el momento de la primera solicitud de revalidación del registro sanitario.
- Y cada 5 años a partir de entonces, junto con la solicitud de revalidación.

El punto de cierre de datos puede establecerse en función de la fecha de la autorización o tomando como referencia la fecha de nacimiento internacional de la especialidad farmacéutica. Cada IPS abarcará el período de tiempo desde la última actualización y se presentará en los 60 días siguientes al punto de cierre de datos, así mismo cada IPS abarcará el período de tiempo transcurrido desde el último IPS con respecto a los productos autorizados por el procedimiento del reconocimiento mutuo.

#### **4.3 Un Informe por cada producto que contenga un principio activo autorizado.**

Normalmente, un IPS incluirá información sobre todas las presentaciones, formulaciones y las indicaciones de la especialidad farmacéutica autorizada a una empresa responsable del registro. En ese único IPS puede ser conveniente separar los datos sobre las distintas presentaciones, indicaciones. Si posteriormente se concede otra autorización de comercialización para una especialidad farmacéutica que contenga el mismo principio activo de otra ya autorizada a ese mismo responsable, el punto de cierre de datos correspondiente a la primera especialidad farmacéutica podrá utilizarse como referencia para elaborar los IPS conjuntos, de la primera y las siguientes especialidades que contengan el mismo principio activo. No obstante, el ciclo se reiniciará tras la autorización de comercialización más reciente, salvo que se establezcan otras condiciones.

#### **4.4 Productos con más de un principio activo.**

En el caso de una especialidad que contenga principios activos que hayan sido autorizados por separado, la información sobre la seguridad de la asociación deberá presentarse, en un IPS específico para la combinación, desglosando la información. Se recomienda la referencia cruzada entre los respectivos informes.

#### **4.5 Medicamentos autorizados a más de una empresa responsable del Registro.**

Cuando un principio activo se autorice a más de una empresa responsable del registro, podrá aceptarse la presentación de informes periódicos de seguridad conjuntos, siempre que los medicamentos sean idénticos. Estos informes serán remitidos de manera independiente por el responsable del registro de ese medicamento. El punto de cierre de datos se basará en la fecha de la primera autorización del medicamento.

En caso que una empresa que mantenga acuerdo de licencia reciba datos que puedan contribuir de forma significativa al análisis de seguridad, o, influir en cualquier cambio propuesto o realizado en la información del producto presentada por la otra empresa responsable del registro, esos datos se incluirán y comentarán en el IPS, indicando la fuente, aunque se sepa que ya se han incluido en el IPS de la otra empresa responsable de registro.

#### **4.6 Circunstancias en que puede modificarse el ciclo de presentación de los IPS.**

La presentación de los IPS forma parte de las condiciones normales de una autorización de comercialización. En algunos casos podrá exigirse una presentación más frecuente como condición para conceder la autorización. En otras circunstancias resultará más apropiado una presentación menos frecuente de IPS. Cuando el solicitante proponga una modificación tendrá que presentar, además de la solicitud de la autorización de comercialización, una justificación razonada para la modificación que de concederse, formará parte de las condiciones de la autorización y la autoridad competente especificará las modificaciones. El IPS no puede presentarse con una frecuencia menor de un vez cada cinco años, ya que este informe periódico forma parte de la solicitud de revalidación de una autorización. Pueden darse circunstancias en las que las autoridades requieran una modificación del ciclo.

Las modificaciones del ciclo de IPS pueden considerarse en las siguientes circunstancias:

- Nuevas indicaciones, presentaciones, vías de administración o poblaciones no contempladas en la autorización inicial del principio activo.
- Nueva autorización para un medicamento con:
  - La misma composición cualitativa y cuantitativa en cuanto a principios activos y excipientes, y
  - La misma presentación y la misma vía de administración que un medicamento ya autorizado.

El medicamento ya autorizado tendrá que haberse utilizado ampliamente en el país, para la misma indicación terapéutica, con una eficacia claramente demostrada y un nivel aceptable de seguridad para la misma indicación.

#### **4.7 Información referenciada sobre seguridad.**

El objetivo de un IPS es establecer si la información recogida durante el periodo que comprende concuerda con el conocimiento previo de la seguridad de un fármaco, y decidir si deben hacerse cambios en la información del producto. Para realizar esta comparación se necesita de un documento de referencia que proporcionará un enfoque

práctico, eficiente y coherente de la evaluación de la seguridad y permitiría que un mismo IPS sea aceptado en todas partes.

Es habitual que las empresas responsables del registro preparen sus propios documentos de Información Básica del Producto (IBP), también llamada Monografía que incluyen la información sobre seguridad, indicaciones, dosificación, farmacología, y cualquier información relativa al producto, esta información de seguridad contenida en la IBP se puede utilizar como documentos de referencia para la elaboración de los IPS. (Constituirá la Información Básica de Seguridad del producto (IBSP)).

#### **4.8 Modelo de informe periódico de seguridad (IPS).**

El responsable del registro realizará una breve presentación del producto para que el informe se entienda individualmente, haciendo una relación con los informes anteriores.

Se hará referencia no sólo al producto tratado en el informe sino también a los excluidos, explicando los motivos de su exclusión, por ejemplo, por ser objeto de un informe separado (como sería el caso de una especialidad en asociación).

Si se sabe que el IPS del mismo producto será enviado por otro responsable de registro, alguno de cuyos datos se incluyen en ese informe (véase la sección 4.5) debe advertirse la posibilidad de duplicidad de datos. Las secciones siguientes muestran un ejemplo de IPS. Para cada uno de ellos se facilita una guía de los elementos que deben incluirse.

##### **4.8.1 Situación mundial de la autorización de comercialización.**

Esta sección del IPS suministrará información acumulativa. Se facilitará en forma de tabla como se indica mas adelante, la siguiente información, relativa a todos los países en los que las autoridades reguladoras hayan tomado una decisión sobre la comercialización:

- Fechas de la autorización de comercialización o validación;
- Cualquier especificación relacionada con la autorización, como restricciones en las indicaciones si son relevantes para la seguridad;
- Indicaciones terapéuticas y poblaciones especiales cubiertas por la autorización de comercialización, cuando sean pertinentes;
- Denegación de autorización por las autoridades reguladoras, incluyendo el motivo de la misma;
- Retirada de la solicitud por parte del responsable de registro, si el motivo está relacionado con la seguridad o la eficacia.
- Fechas de comercialización si se conocen.
- Nombres comerciales

Normalmente, las indicaciones, las poblaciones tratadas, por ejemplo, niños y adultos, y las presentaciones serán las mismas en muchos, si no en la mayoría, de los países en los que el producto esté autorizado. No obstante, debe reseñarse esta información cuando existan diferencias significativas en la información de seguridad comunicada debida a la diferente exposición. Pueden presentarse tablas separadas del estado de autorización para los distintos usos o formas de administración.

##### **4.8.2 Actualización de las medidas adoptadas por autoridades reguladoras o por el responsable del registro por motivos de seguridad.**

En esta sección se detallarán los siguientes tipos de acciones relacionadas con la seguridad, tomadas durante el período de informe, y entre el punto de cierre de datos y la presentación del informe:

- Retirada o suspensión de la autorización de comercialización.
- Denegación de la revalidación de la autorización.
- Restricciones en la distribución.
- Suspensión de ensayos clínicos.
- Modificación de la posología.
- Cambios en las poblaciones o en las indicaciones.
- Cambios en la formulación.

Deben describirse los motivos de seguridad que condujeron a estas acciones y adjuntarse la documentación cuando proceda, así como cualquier comunicación con los profesionales sanitarios que se haya realizado como resultado de tales acciones, adjuntando copia de las mismas.

#### **4.8.3 Cambios en la información de referencia sobre la seguridad.**

Se utilizará como documento de referencia la versión en rigor al comienzo del período cubierto por el IPS, de la Información Básica del Producto de la compañía, incluyendo la Información Básica de Seguridad del Producto. Estos documentos se adjuntarán al IPS, numerado y fechados, indicando también la fecha en la que fueron revisados por última vez. Se describirán claramente los cambios de la IBSP, tales como nuevas contraindicaciones, precauciones, advertencias, RAM o interacciones que se presenten durante el período siguiente.

Excepto en casos de emergencia, pueden tardarse algún tiempo en introducir las modificaciones deseadas en los materiales de información proporcionados a los prescriptores, farmacéuticos y consumidores. Por lo tanto, durante ese período el documento de referencia modificado podrá contener más información referenciada que la información sobre el producto existente en muchos países. Cuando existan diferencias significativas entre la IBSP y la información de seguridad de las monografías/prospectos de la especialidad aprobados en un país, la compañía realizará un comentario breve describiendo las diferencias locales y sus consecuencias sobre la evaluación global de seguridad y sobre otras acciones propuestas o ya iniciadas. Ese comentario puede hacerse en la carta de presentación o en otro anexo que acompañe a la presentación local de IPS.

#### **4.8.4 Pacientes expuestos.**

Si es posible, la estimación del número de pacientes expuestos debe cubrir el mismo período de los datos de seguridad del informe. Aunque se asume que los datos precisos de exposición son difíciles de obtener y validar, se debe proporcionar una estimación del número de pacientes expuestos, así como el método utilizado, cuando sea imposible estimar el número de pacientes-día, número de prescripciones o número de unidades de dosificación, explicándose el método empleado. Si no se dispone de estas medidas o de otras más precisas, incluirán las ventas totales. Se puede utilizar el concepto de dosis diarias definidas para estimar el número de pacientes expuestos. Cuando sea posible y relevante, se facilitarán por separado estos datos por sexo y edad, especialmente edad pediátrica vrs. Adulto.

Cuando el perfil conjunto de los datos apunte hacia un problema potencial, se presentarán los detalles relativos al país con las dosis diarias recomendadas localmente u otro tipo de clasificación por ejemplo: Indicación, forma farmacéutica, etc. Cuando en el IPS se incluyan datos de RAM de estudio clínico, se proporcionará el denominador correspondiente. En los estudios en curso o enmascarados, puede hacerse una estimación de la exposición de los pacientes.

## **5. Notificación de Reacciones Adversas a medicamentos (RAM).**

La empresa responsable del registro, será la encargada de notificar a las autoridades del Programa Nacional de Farmacovigilancia cualquier sospecha de reacción adversa que pudiera ser causada por los medicamentos que fabrica o comercializa.

Los casos de RAM pueden proceder de cuatro fuentes de información, estas deben de incluirse en el IPS:

- a) Notificaciones directas a las empresas responsables de los registros.
  - Notificaciones espontáneas de los profesionales sanitarios.
  - Notificaciones obtenidas en los estudios clínicos patrocinados por las empresas responsables del registro
- b) Referencias Bibliograficas.
- c) Notificaciones procedentes de las autoridades reguladoras.
  - Notificaciones espontáneas y no espontáneas.
- d) -Otras fuentes de datos.
  - Notificaciones de otras compañías farmacéuticas.
  - Datos procedentes de registros espaciales, como registro de malformaciones congénitas .
  - Notificaciones de centros de control toxicológico.
  - Bases de datos epidemiológicos.

Se notificarán las sospechas de reacciones adversas recibidas de los profesionales sanitarios, las reportadas espontáneamente, las ocurridas en estudios post-autorización y las publicadas en la literatura mundial.

### **5.1 Descripción de la RAM y ámbito de aplicación.**

Una reacción se considerará sospechosa, cuando el propio profesional sanitario que la notifique o el responsable del registro crea que existe una posible relación causal entre la reacción y el medicamento administrado. Toda RAM notificada por el personal sanitario, debe de ser comunicada por el responsable del registro sanitario, informando a las autoridades que probablemente su caso sea un duplicado de otro ya notificado. Se dará preferencia a las RAM que no están descritas en la literatura mundial y a aquellas que estando descritas aumenten en su frecuencia de aparición, sea que sucedan en el país o en cualquier otro lugar.

El responsable del registro sanitario tendrá que validar y realizar el seguimiento de todas las reacciones graves relacionadas con sus productos, comunicándolos a las autoridades, y facilitando toda la información clínica que sea relevante para la evaluación de la

reacción. Mientras no se disponga de una terminología común y no se utilice de forma generalizada, los términos empleados para describir las RAM en los IPS procederán de la terminología estandarizada utilizada por la empresa responsable del registro sanitario.

En la medida de lo posible, se usaran los términos empleados por el notificador para describir la RAM. No obstante cuando los términos utilizados por los notificadores no sean los adecuados o carezcan de sentido médico, el responsable del registro utilizara el término de su diccionario de RAM que mejor se ajuste, para asegurar la interpretación más exacta de los términos originales. En estas circunstancias debe de tenerse en cuenta lo siguiente:

- El término literal del notificador se conservará con el fin de proporcionarlo si se solicita en el idioma original y traducido al español.
- En ausencia de diagnóstico por el profesional sanitario notificador, el responsable del registro sanitario puede sugerir un diagnóstico para el conjunto de síntomas y datos de laboratorio comunicados
- El responsable del registro sanitario debe de comunicar e intentar valorar toda la información facilitada en la notificación de un caso, por ejemplo, una alteración en un dato de laboratorio no comentada por el notificador

Por la tanto, cuando sea necesario y oportuno, pueden presentarse dos descripciones de los signos, síntomas o diagnóstico en el listado; Primero la reacción tal como se notificó originalmente, y segundo la interpretación de la empresa responsable del registro sanitario, cuando sea diferente identificada por asteriscos u otros medios.

## **5.2 Listados y tablas.**

Dependiendo del tipo o procedencia, los casos de RAM deben de presentarse como listados de casos individuales y/o en forma tabulada.

Un listado proporciona la información fundamental recogida sobre los casos que podrían examinar más detenidamente requiriendo entonces la comunicación del caso completo.

Las empresas responsables del registro sanitario deben de preparar un listado de estructura y contenido adecuado, tanto para los casos que les comuniquen directamente, como para los que reciban de las autoridades reguladoras o aquellas que se identifiquen a través de casos publicados normalmente bien documentados, de no ser así, es posible el seguimiento a través del autor. No obstante, la inclusión de casos individuales procedentes de otras fuentes, así como de otras empresas y de registros especiales puede no ser posible sin previa estandarización de la información, suponiendo entonces un procesamiento innecesario de dicha información. Para estos datos se considera aceptable la presentación tabulada o un resumen descriptivo de los mismos, con la finalidad de proporcionar una visión general, además de los listados de casos individuales, deben de presentarse tablas de los diversos signos, síntomas y diagnósticos de todos los pacientes, ordenados por tipo de RAM. Estas tablas deben de contener los datos de los listados de todas las RAM graves y todas las RAM no graves no referenciadas, y también aquellas para las que no se requieren listados como las no graves referenciadas.

## **5.3 Requisitos de notificación expeditiva.**

Todas las notificaciones expeditivas se remitirán de forma inmediata y, en cualquier caso, antes de que transcurran quince días desde la recepción de la información. El tiempo empezará a contar tan pronto como:

- Cualquier empleado de la empresa responsable del registro reciba la información mínima necesaria para comunicar la RAM.

#### **5.4 Notificaciones espontáneas de RAM comunicados por profesionales sanitarios.**

En el caso de productos autorizados, la empresa responsable del registro notificará de manera expeditiva a las autoridades competentes las sospechas de reacción adversa que le sean comunicadas por los profesionales sanitarios. Todas las sospechas de reacciones graves o inesperadas que tengan lugar en un país extranjero, tendrán que notificarse al Programa Nacional de Farmacovigilancia de Guatemala. También se notificarán las RAM graves que la empresa responsable del registro sanitario haya encontrado en estudios de Riesgo-Beneficio.

#### **5.5 Notificaciones de casos publicados en la literatura mundial.**

La empresa responsable del registro revisará la literatura científica mundial y notificará puntualmente las sospechas de reacciones adversas graves asociadas al uso de los principios activos contenidos en sus medicamentos. Se facilitará una copia del artículo publicado, en idioma español.

#### **5.6 Contenido de las notificaciones de sospechas de RAM graves.**

Las notificaciones de reacciones adversas graves que notifique la empresa responsable del registro sanitario deben de contener información completa que incluya:

- El mayor número posible de datos sobre la sospecha de RAM grave.
- Un medicamento sospechoso, el que aparecerá según lo haya designado el notificador original.
- Un paciente identificable.
- Un notificador identificable.

Esta notificación debe de contener las palabras originales utilizadas por el notificador para describir la sospecha de reacción adversa grave, traducidas, cuando sea necesario, al idioma español. La empresa responsable del registro podrá exponer su opinión sobre la existencia de una relación causal entre los productos sospechosos y las reacciones notificadas, indicando los criterios en los que han basado su evaluación.

#### **5.7 Requisitos de Notificación en situaciones especiales.**

##### **5.7.1 Notificación del resultado de uso durante el embarazo.**

**La empresa responsable del registro realizará el seguimiento de todos los informes remitidos por profesionales sanitarios, de pacientes con embarazos en los que el feto podría haber sido expuesto a los medicamentos. Cuando los informes procedan de consumidores, se intentará contactar con el profesional sanitario que atiende al paciente. Cuando un principio activo, o alguno de sus metabolitos, tenga una semivida larga, ese hecho se tendrá en cuenta al considerar la posibilidad de exposición de un feto, es decir, tiene que considerarse los medicamentos administrados antes del período de gestación.**

**Si el embarazo tiene un desenlace anormal, que el profesional sanitario considere que pudiera deberse a un fármaco, el caso se notificará de forma expeditiva con otros informe de anomalías durante el embarazo, se incluirán también en el IPS junto con los datos agregados de la exposición global y se detallarán los desenlaces normales / anormales. Los informes obtenidos de registros prospectivos también se incluirán y evaluarán en el IPS.**

**Si entre un IPS y el siguiente, el responsable de registro tiene noticias de una señal de un posible efecto teratogénico, como sería una agrupación de desenlaces anormales similares, tendrá que informar de inmediato a todas las autoridades reguladoras del país.**

#### **5.8 Repercusión de la RAM notificada sobre el perfil global de seguridad de un producto y su monografía.**

Cuando la RAM notificada influye en el perfil de seguridad establecido del producto, la empresa responsable del registro lo indicara en la notificación y tendrá que indicar que acciones propone con relación a la autorización de comercialización y al resumen de las características del producto.

Esto ocurrirá, por ejemplo: cuando la notificación enviada corresponda a una serie de casos similares o relacionados que se notifiquen simultáneamente, o cuando existen evidencias sólidas a favor de una relación causal para una reacción grave o inesperada. Y cuando se sugieren cambios de naturaleza, severidad o frecuencia de RAM esperadas o cuando se identifican nuevos sistemas de riesgo. La información incluirá también los datos básicos que han utilizado para estimar dicha frecuencia, como datos sobre el número total de notificaciones y el número de pacientes expuestos.

#### **6. Notificaciones por Falta de eficacia.**

Normalmente las notificaciones sobre la falta de eficacia de un producto no tendrán que comunicarse de forma expeditiva, pero si comentarse en el correspondiente IPS, en algunas circunstancias estos informes de falta de eficacia sí deben tratarse como casos expeditivos a efectos de su notificación. Los medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades potencialmente mortales, vacunas y anticonceptivos son ejemplos de clases de medicamentos cuya falta de eficacia si pueden justificar una notificación expeditiva. Por ejemplo, los antibióticos utilizados en situaciones graves frente a las que el medicamento no era en realidad apropiado para el agente infeccioso tendrán que notificarse. Sin embargo, los casos de infección grave en los que la falta de eficacia del medicamento parezca deberse a la aparición de una nueva cepa resistente de una bacteria hasta entonces considerada sensible, si se comunicarán de forma expeditiva.

La falta de eficacia de los agentes anti-neoplásicos se notificará sistemáticamente de forma expeditiva, salvo que dicha ineficacia suponga un cambio en el balance beneficio-riesgo, como cuando se obtiene una eficacia menor de la esperada o una tasa de mortalidad mayor de la esperada debido a progresión de la enfermedad.

#### **7. Notificación de casos de sobredosis.**

El responsable de registro tendrá que notificar de inmediato a las autoridades competentes los casos de sobredosis accidental o intencionada, que produzca sospechas de reacciones adversas graves. Esto incluye notificaciones que indiquen que la toma del

fármaco sospechoso condujo a intenciones suicidas y a una sobredosis posterior del mismo fármaco u otra medicación.

Los informes de sobredosis no asociados a reacciones adversas no se comunicarán como reacciones adversas. Serán objeto de un seguimiento rutinario para asegurar que la información sea lo más completa posible con respecto a los síntomas iniciales, el tratamiento y el resultado de la sobredosis.

## **8. Presentación de casos individuales.**

### **8.1 Consideraciones generales.**

Puede obtenerse datos de seguimiento de casos individuales después de su inclusión en un IPS. Si esta información fuera pertinente para la interpretación del caso por tener una repercusión importante en la descripción o el análisis del mismo, por ejemplo, se presentará en el IPS siguiente, y señalándose la corrección o aclaración respecto a su descripción anterior.

En lo que respecta a la bibliografía, el responsable de registro debe revisar la información de seguridad de sus especialidades aparecidas en las revistas médico-científicas relevantes y utilizar uno o más servicios de búsqueda y revisión de la bibliografía con este objetivo. Los casos publicados pueden haberse recibido también como notificaciones espontáneas, proceder de un estudio clínico o de otras fuentes. Hay que tener cuidado de incluir estos casos sólo una vez. Además, si el caso se publica, debe advertirse y facilitarse la cita bibliográfica, cualquiera que sea la fuente primaria.

En Guatemala, no se requiere la presentación de notificaciones espontáneas no confirmadas médicamente procedentes de consumidores o de profesionales no sanitarios, no obstante estas notificaciones deben presentarse como listados y/o tablas resumen en anexos únicamente previa solicitud específica de las autoridades reguladoras. Estas notificaciones no deben considerarse en la discusión del IPS.

### **8.2 Casos presentados en forma de listados.**

En los listados deben incluirse los siguientes tipos de casos (véase la tabla 2 en anexos), y debe evitarse la duplicación de casos que procedan de la bibliografía y de las autoridades reguladoras:

- Todas las reacciones graves y las no graves no referenciadas de las notificaciones espontáneas.
- Todas las reacciones graves relacionadas con el fármaco por el investigador o por el promotor ocurridas durante un estudio o en uso "compasivo".
- Todas las reacciones graves y las no graves, no referenciadas, procedentes de la bibliografía.
- Todas las reacciones graves procedentes de las autoridades reguladoras.

### **8.3 Presentación del listado.**

Los listados (véase la Tabla 3 en anexos) deben incluir a cada paciente sólo una vez, independientemente de cuantas reacciones adversas se comuniquen en cada caso. Si son más de una, deben mencionarse todas, pero el caso se debe presentar por el signo, síntoma o diagnóstico más grave, según el criterio del Responsable de registro. Puede

darse el caso que el mismo paciente presente diferentes RAM en distintas ocasiones, con varias semanas de diferencia en un ensayo clínico. Esas reacciones deberían considerarse por separado, como notificaciones distintas. En distintas circunstancias, el mismo paciente puede incluirse más de una vez en los listados, y de ser posible se debe hacer una referencia cruzada en los listados. Los casos deben tabularse por órganos y sistemas por el método estándar.

En el caso del IPS para productos en co-marketing, los listados deben incluir el nombre de la especialidad farmacéutica / principio activo tal como lo notifico el notificador.

En los listados aparecerán los siguientes encabezados (véase la Tabla 3 en anexos):

- Número de referencia del caso del Responsable de Registro
- País en el que ocurrió el caso
- Fuente : Ejemplo ensayo clínico, bibliografía, espontánea, autoridad reguladora, etc.
- Edad y sexo
- Dosis diaria del fármaco sospechoso y cuando proceda, forma y vía de administración.
- Fecha de inicio de la reacción, y si no está disponible, una estimación de la duración del tratamiento hasta la aparición de la RAM. En caso de una RAM que se sabe que apareció tras la suspensión de tratamiento, estimación del lapso, si es posible puede ir en la sección de comentarios
- Fechas de tratamiento y si no se dispone de ellas, la mejor estimación de la duración del mismo
- Descripción de la reacción tal como se notificó, y cuando sea necesario, tal como la interpreta el responsable de registro traducida al Español cuando sea pertinente.
- Desenlace en el paciente por ejemplo: recuperación, muerte, mejoría, secuelas, desconocido. Este debe iniciar las consecuencias de la RAM para el paciente, utilizando el peor de los desenlaces en el caso de varias RAM.
- Comentarios si son relevantes: valoración de la causalidad si la compañía no está de acuerdo con la del notificador, medicamentos concomitantes sospechosos de desempeñar un papel en las reacciones directamente o por interacción; indicación para el tratamiento; resultados de la retirada/reexposición si se dispone de ellos.

Dependiendo de la especialidad o de las circunstancias puede ser útil o práctico para la presentación e interpretación de los datos, elaborar más de un listado por ejemplo para distintas formas de administración o indicaciones.

#### **8.4 Tablas resumen.**

Normalmente se presentará un resumen de cada uno de los listados. Estas tablas contienen, por lo general, más términos que pacientes. Podría ser útil separar las reacciones graves y las no graves, las reacciones referenciadas y las no referenciadas; u otros tipos de desgloses como sería por la fuente de la notificación. (véase un ejemplo de presentación de datos en la tabla 3 en anexos)

Se suministrará una tabla resumen de las reacciones no graves referenciadas comunicadas espontáneamente (véase también la sección 8.2)

Los términos utilizados en éstas tablas serán normalmente los utilizados por el responsable del registro para describir el caso, excepto en los casos procedentes de las autoridades reguladoras, los datos de reacciones graves obtenidos de otras fuentes se presentarán generalmente sólo en tabla resumen. Si se considera de utilidad, se podrán clasificar las tablas por fuente de información o país.

Cuando el número de casos sea muy pequeño o la información insuficiente para cualquiera de las tablas, se podrá proporcionar una descripción narrativa en vez de una tabla formal.

Como ya se ha mencionado anteriormente, los datos de las tablas resumen, al igual que los listados de los que proceden, deben corresponder al mismo intervalo. Sin embargo, para las RAM que sean a la vez graves no referenciadas, se deberán proporcionar los datos acumulados, es decir, todos los casos notificados hasta ese momento, bien sea en forma tabulada o descriptiva.

### **8.5 Análisis de los casos individuales por el Responsable de Registro.**

Esta sección puede utilizarse para comentar brevemente datos relativos a los casos individuales. Por ejemplo, un comentario sobre hallazgos graves o inesperados en cuanto a su naturaleza, importancia médica, mecanismo, frecuencia de comunicación, etc. aquí los comentarios se orientarán hacia los casos individuales, sin confundirlos con la valoración que figura en el apartado "Evaluación Global de la Seguridad" (véase la sección 8.12)

### **8.6 Estudios.**

Deben comentarse todos los estudios terminados clínicos, no clínicos, epidemiológicos que proporcionen información de seguridad y que puedan tener un impacto sobre la información del producto, los estudios que estén ya planeados o en curso y los ya publicados, que aborden temas de seguridad.

### **8.7 Estudio Recientes promovidos por la Empresa Responsable**

Deben describirse todos los estudios que contengan información de seguridad importante y que se haya analizado durante el periodo que abarca el IPS, incluidos los de investigaciones epidemiológicas, toxicológicas y de laboratorio. El diseño y los resultados se presentan con claridad, atendiendo a las normas usuales de análisis y descripción de los datos que se aplican en los informes de estudios clínicos y no clínicos. La documentación completa se adjuntará si se considera pertinente.

### **8.8 Nuevos Estudios de Seguridad planeados, iniciando o en curso durante el periodo del informe.**

Debe describirse los estudios nuevos planeados o realizados específicamente para estudiar alguna cuestión de seguridad real o hipotética con sus objetivos y propósitos, fecha de comienzo, fecha de finalización prevista, número de sujetos, un resumen del protocolo.

Cuando sea posible y relevante para los estudios en curso se detallará si se ha previsto en el protocolo del estudio a realizar un análisis intermedio. Cuando el estudio se termine, y se analice, los resultados finales deben presentarse en el siguiente IPS, como se describe en la sección 8.7.

### **8.9 Estudios de seguridad publicados.**

Deben resumirse las publicaciones de la Bibliografía médica y científica que contengan hallazgos de seguridad importantes positivos o negativos y comentarse los resúmenes publicados de reuniones científicas relacionadas.

#### **8.10 Información relativa a la eficacia.**

Se describirá y explicará cualquier notificación de falta de eficacia de un producto utilizado para prevenir o tratar enfermedades graves o que pongan en peligro la vida cuando dicha ineficacia sea médicamente relevante y presenta un riesgo significativo para la población tratada.

#### **8.11 Información de última hora.**

En esta sección debe presentarse cualquier información nueva importante recibida tras el punto en el que la base de datos se cerró para analizar el mismo y preparar el informe. Un ejemplo lo constituirán casos nuevos relevantes o datos de seguimiento importantes. Estos datos nuevos deben tenerse en cuenta en la evaluación global de la seguridad (véase la sección 8.12)

#### **8.12 Evaluación global de la seguridad.**

Se realizará un análisis conciso de los datos presentados, teniendo en cuenta cualquier información de última hora (véase la sección 8.11), a la que seguirá una evaluación por parte del responsable de registro de la importancia de los datos recogidos durante el período, desde la perspectiva de toda la experiencia acumulada, resaltando cualquier información nueva sobre:

- \* Cambio en las características de las reacciones referenciadas, por ejemplo intensidad, desenlace, población diaria.
- \* Reacciones graves no referenciadas
- \* Aumento de la frecuencia de notificación de reacciones referenciadas, incluyendo un comentario, si se cree que reflejan un cambio significativo en su incidencia.

El informe también debe abordar explícitamente cualquier problema de seguridad sobre las siguientes cuestiones y se mencionará la ausencia de información en cada caso:

- \* Interacciones farmacológicas
- \* Experiencia con sobredosis intencionadas o accidentales y su tratamiento.
- \* Abuso o mal uso del fármaco.
- \* Experiencias positivas o negativas durante el embarazo o la lactancia.
- \* Experiencia en grupos de pacientes especiales (por ejemplo, niños, ancianos, insuficiencias orgánicas).
- \* Efectos del tratamiento prolongado.

#### **8.12 Conclusión.**

La conclusión debe:

- \* Indicar qué datos de seguridad ya no concuerdan con la experiencia acumulada previa y con la información de referencia sobre seguridad (IBSP);
- \* Especificar y justificar cualquier reacción recomendada e iniciada.

Una vez tomada la decisión de modificar la ficha técnica, el responsable de registro tendrá que remitir una solicitud de variación al mismo tiempo que presenta el IPS, que cuando esa no sea posible indicará un lapso de tiempo para su presentación.

## ANEXO I

### FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN INDIVIDUAL

<b>NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS AUTORIZADOS</b>		No. de notificación del laboratorio:									
		No. de notificación al Programa Nacional de Farmacovigilancia:									
		¿Conoce si esta reacción adversa ha sido comunicada por otra vía?									
		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si (indicar) <input type="checkbox"/> Centro Autónomo <input type="checkbox"/> Publicación									
<b>I. INFORMACIÓN SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA</b>											
Iniciales del paciente	País	Fecha de nacimiento			Edad	Sexo	Peso	Talla	Fecha de inicio de la reacción		
		Día	Mes	Año					Mes	Día	Año
						Femenino <input type="checkbox"/>					
						Masculino <input type="checkbox"/>					
Descripción de la (s) reacción (es) adversa (s), Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede.						Criterios de gravedad / desenlace:					
						<input type="checkbox"/> Fallecimiento <input type="checkbox"/> La vida del paciente ha estado en peligro <input type="checkbox"/> Hospitalización <input type="checkbox"/> Prolongación hospitalización <input type="checkbox"/> Incapacidad permanente o significativa <input type="checkbox"/> RAM clínicamente relevante <input type="checkbox"/> Persistencia de la reacción adversa <input type="checkbox"/> Recuperación					
<b>II. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO DEL LABORATORIO</b>											
Medicamento sospechoso	Dosis diaria	Vía	Motivo de la prescripción			Fecha de Inicio Final		Duración del tratamiento			
Remitió la reacción al suspender la medicación:		Remitió la reacción al reducir la dosis:			<b>Reapareció la reacción al administrar de nuevo el medicamento</b>						
Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede			Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>						
<b>III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA</b>											
Medicamentos concomitantes (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	Dosis Diaria	Vía	Fechas de Inicio Final		Motivo de la prescripción						
Datos importantes de la historia clínica (ej. Diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)											

### III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

Nombre del responsable del registro sanitario y/o del laboratorio _____ Tel: _____ Fax:		Evaluación de la causalidad por parte del responsable del registro sanitario (opcional)	
Fecha de recepción en el laboratorio: ____/____/____	Fuente de información: <input type="checkbox"/> Estudio <input type="checkbox"/> Publicación <input type="checkbox"/> Profesional sanitario/espontánea	Código del laboratorio (No. de PF)	Fuente de Información: <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento
Fecha de notificación al Programa Nacional de Farmacovigilancia: ____/____/____	Iniciales: Profesión:	Origen: <input type="checkbox"/> Hospitalario <input type="checkbox"/> Extrahospitalario	Ciudad: _____

## ANEXO 2

### INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD

**Tabla 1**

Ejemplo de presentación de la situación mundial de la autorización de comercialización.

<b>País</b>	<b>Medida fecha</b>	<b>Fecha de lanzamiento</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Comentarios</b>
<b>Suecia</b>	RA-10/95 RA-10/95	12/90	Bacteroff -	- -
<b>Brasil</b>	A-10/90 A-1/93	2/92 3/93	Bactoff Baxtoff-IV	- Forma de administración intravenosa
<b>Reino Unido</b>	AR-3/92 A-4/94	6/92 7/94	Bacgone Bacgone-C (inf. cutáneas)	Excluidos los ancianos (>65 años (PK) Crema tópica
<b>Japón</b>	DA-12/92	-	-	A solicitar nuevamente
<b>Francia</b>	V-9/92	-	-	No relacionado con la seguridad
<b>Nigeria</b>	A-5/93 A-9/93	7/93 1/93	Bactoff Bactoff	- Nueva indicación

**A = autorización de comercialización.**

**AR = autorización con restricciones.**

**DA = denegación de la aprobación.**

**V = retirada voluntaria de la solicitud de comercialización por la propia compañía.**

**RA = revalidación de la autorización.**

## ANEXO 3

### Tabla 2

Ejemplo de presentación de casos individuales

(Véase la Sección 8 para un explicación más completa)

<i>Fuente</i>	<i>Tipo de caso</i>	<i>Solo tabla resumen</i>	<i>Lista y tabla resumen</i>
<b>1. Comunicaciones directas de Notificaciones espontáneas de RAM *</b>	<b>G NG NR NG R**</b>	<b>- - +</b>	<b>+ + -</b>
<b>2. Estudios y programas de uso compasivo</b>	<b>GA</b>	<b>-</b>	<b>+</b>
<b>3. Bibliografía</b>	<b>G NG NR</b>	<b>- -</b>	<b>+ +</b>
<b>4. Otras fuentes:</b> - Autoridades reguladoras - Compañías con relaciones contractuales - Registro Médicos	<b>G G G</b>	<b>- + +</b>	<b>+ - -</b>

\* Las notificaciones no confirmadas por profesionales sanitarios se adjuntarán en un anexo al IPS sólo previa petición (cuando lo solicite la autoridad reguladora), como listado o como tabla resumen.

\*\* Se proporciona como anexo al IPS únicamente previa petición de la autoridad reguladora.

#### **Abreviaturas de los tipos de caso:**

**G = grave**

**R = referencia**

**A = atribuible al fármaco por el investigador y/o promotor**

**NG = no grave**

**NR = no referenciada**

## ANEXO 4

**Tabla 3**

**Ejemplo de tabla resumen:**

Número de notificaciones por término (signos, síntomas y diagnóstico), espontáneas confirmadas médicamente, estudios y bibliografía.

Órgano / sistema de RA	Espontánea/ Organismos reguladores	Estudios clínicos	Bibliografía
SNC Alucinaciones* Etc. Etc.	2	0	0
Subtotal			
CV Etc. Etc.			
Subtotal			
etc.... Total			

Un \* indica término no referenciado.

En una nota a pie de página o en otro lugar, puede indicarse el número de pacientes-casos que corresponden a los términos tabulados, por ejemplo, **X**- espontáneos / autoridades reguladoras, **Y**- ensayos clínicos, y **Z**- casos de la bibliografía.

**Nota:** Esta tabla es solo un ejemplo de las diferentes presentaciones posibles de los datos que puede presentar.

Para realizar el presente documento, se tomó de base las Directrices la Agencia Española de Medicamentos.