

**BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA
PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO**

Índice

| | |
|--|----|
| Introducción | 3 |
| Índice de siglas utilizadas en el documento | 4 |
| 1. Responsabilidades | 5 |
| 1.1. Responsabilidades del titular de la autorización de comercialización..... | 5 |
| 1.2. Funciones del responsable de farmacovigilancia..... | 7 |
| 2. Organización y personal..... | 9 |
| 3. Formación..... | 9 |
| 4. Procedimientos normalizados de trabajo (PNT)..... | 10 |
| 5. Gestión de las sospechas de reacciones adversas (SRA) | 12 |
| 6. Gestión de los datos..... | 13 |
| 7. Notificación expeditiva de reacciones adversas | 15 |
| 8. Informes periódicos de seguridad (IPS)..... | 19 |
| 9. Planes de gestión de riesgos (PGR)..... | 21 |
| 10. Estudios posautorización (EPA) observacionales..... | 22 |
| 10.1.- Estudios posautorización de seguridad (EPAS) | 22 |
| 11. Archivo..... | 23 |
| 12. Garantía de Calidad | 24 |
| 13. Acuerdos y contratos..... | 25 |
| Glosario | 27 |
| DOCUMENTOS DE REFERENCIA | 35 |

Introducción

La farmacovigilancia es una actividad de Salud Pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos, que permite adoptar decisiones para hacer más seguro su uso. Por lo tanto, en las actividades de farmacovigilancia todos los agentes que utilizan el medicamento (autoridad sanitaria, titular de autorización de comercialización, profesionales sanitarios y pacientes) tienen una responsabilidad compartida.

El titular de una autorización de comercialización debe velar por la existencia de un sistema apropiado de farmacovigilancia que le permita asumir sus responsabilidades y obligaciones con relación a los medicamentos de los que es titular y asegurar la adopción de las medidas oportunas cuando sea necesario.

Estas obligaciones y responsabilidades están establecidas en diversos documentos legales, tanto en el ámbito estatal como en el europeo: Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano; y las directrices en materia de farmacovigilancia contenidas en el Volumen 9A de las Normas sobre medicamentos en la Unión Europea.

Con el objetivo de facilitar el desarrollo de estas obligaciones, se establecen las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica como un conjunto de estándares de calidad referentes a la organización y funcionamiento de los titulares de autorización de comercialización de medicamentos. La aplicación de estos principios por parte de los titulares de autorización de comercialización permitirá garantizar la autenticidad y la calidad de los datos de seguridad para la evaluación continua de los riesgos asociados a los medicamentos de los que es titular.

Índice de siglas utilizadas en el documento

| | |
|--------|---|
| AEMPS | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios |
| BPFV | Buenas Prácticas de FarmacoVigilancia |
| DPT | Descripciones de los Puestos de Trabajo |
| EMA | Agencia Europea de Medicamentos |
| EPA | Estudio PosAutorización |
| EPAS | Estudio PosAutorización de Seguridad |
| IBSP | Información Básica de Seguridad del Producto |
| ICSR | Informe de seguridad de un caso individual (<i>Individual Case Safety Report</i>) |
| IPS | Informe Periódico de Seguridad |
| PGR | Plan de Gestión de Riesgos |
| PNT | Procedimiento Normalizado de Trabajo |
| QPPV | Persona responsable en materia de farmacovigilancia en Europa |
| RFV | Responsable de FarmacoVigilancia |
| SEFV-H | Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano |
| SRA | Sospecha de Reacción Adversa |
| TAC | Titular de la Autorización de Comercialización de un medicamento |

1. Responsabilidades

1.1. Responsabilidades del titular de la autorización de comercialización

La responsabilidad legal derivada del cumplimiento de las obligaciones de farmacovigilancia recae siempre en el TAC que figure como tal en la autorización de comercialización del medicamento.

El TAC debe disponer de un sistema de farmacovigilancia documentado que le permita asumir sus responsabilidades y obligaciones con respecto a los medicamentos que tiene autorizados en España y asegurar la adopción de las medidas oportunas cuando sea necesario.

El TAC debe garantizar que cualquier información relevante en el balance beneficio riesgo de un medicamento se notifica a las autoridades competentes de acuerdo con los plazos y procedimientos establecidos legalmente.

Varios TAC pueden acordar utilizar y compartir el mismo Sistema de Farmacovigilancia, siempre que esto esté adecuadamente documentado. Cada TAC deberá informar a su Responsable de Farmacovigilancia (RFV) al respecto.

El TAC deberá:

1. Designar y disponer en España, de manera permanente y continua, de una persona cualificada como RFV, sin perjuicio de la existencia de una persona responsable europea en materia de farmacovigilancia (QPPV). El RFV será el interlocutor válido en materia de farmacovigilancia ante las autoridades sanitarias competentes.

El TAC comunicará el nombre y los datos de contacto del RFV (dirección postal, teléfono, móvil, fax, dirección de correo electrónico), así como los cambios que se produzcan, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y al órgano competente en materia de farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma donde el TAC tenga su sede social. El TAC dispondrá del documento acreditativo de dicha comunicación.

El TAC facilitará al RFV los recursos materiales y humanos necesarios para el ejercicio de sus funciones.

El TAC garantizará que el RFV tiene acceso a toda la información relevante de los medicamentos de los que es titular para el ejercicio de sus responsabilidades, incluyendo la

ficha técnica, la información básica de seguridad de producto, la base de datos de reacciones adversas, cifras de ventas, información de búsquedas bibliográficas semanales en revistas biomédicas, información de seguridad procedente de ensayos clínicos, estudios observacionales y de acuerdos de licencia y de comercialización del TAC y problemas de calidad que puedan desencadenar problemas de seguridad para el paciente.

El TAC otorgará al RFV la autoridad suficiente para el ejercicio de sus funciones.

2. Garantizar que su sistema de FV sea operativo y dé respuesta a las Autoridades Sanitarias en ausencia del RFV. En el caso de que tenga asignado de forma permanente un suplente del RFV, se comunicará tal como se indica en el apartado 1.
3. Garantizar que todo el personal que trabaje para la compañía tenga la formación en materia de farmacovigilancia adecuada a sus responsabilidades.
4. Asegurar que se establecen y se siguen procedimientos normalizados de trabajo apropiados para las principales actividades del sistema de farmacovigilancia.
5. Garantizar un sistema de archivo que permita conservar adecuadamente toda la documentación relacionada con las responsabilidades y actividades de farmacovigilancia. Las responsabilidades en la gestión del archivo tienen que estar definidas por escrito.
6. Establecer un programa de auditorías, con el fin de garantizar que el sistema de farmacovigilancia se adecua a las buenas prácticas de farmacovigilancia y a la legislación vigente.
7. Documentar cualquier transferencia de actividades en materia de farmacovigilancia a un tercero mediante un acuerdo escrito firmado por representantes de ambas partes, en el que se especifiquen las responsabilidades de cada una de ellas y la información a intercambiar. Las funciones no descritas en este acuerdo siguen siendo asumidas por el TAC.
8. Incluir el pictograma estipulado por la AEMPS en el material informativo de los nuevos medicamentos en los plazos que estipula la legislación vigente, siguiendo las "Instrucciones para la inclusión del triángulo amarillo" en el material promocional de los medicamentos" dictadas por la AEMPS en su página de Internet (<http://www.aemps.gob.es/industria/FV-Humana/home.htm>)

9. Asegurar que las fichas técnicas actualizadas de los medicamentos de los que es titular se difundan a los profesionales sanitarios y a las administraciones sanitarias, mediante la red de ventas, páginas de Internet, u otros medios, en el marco de la legislación que les sea de aplicación en cada caso (por ej., medicamentos publicitarios o de prescripción).

1.2 Funciones del responsable de farmacovigilancia

El RFV será el interlocutor válido en materia de farmacovigilancia ante las autoridades sanitarias competentes, y actuará como punto de contacto para las inspecciones de farmacovigilancia que se realicen en España.

El RFV, en coordinación con el QPPV, en los casos que exista independientemente, debe establecer y mantener el sistema de farmacovigilancia del TAC, adecuándolo a los estándares de la legislación vigente y de las BPFV, y comunicar al TAC las necesidades que en su caso se generen a fin de que el sistema sea operativo y eficaz.

Para los medicamentos autorizados de los que el TAC es titular, el RFV debe realizar o garantizar que se realizan adecuadamente, las siguientes actividades del sistema de farmacovigilancia:

- a. Recopilación, gestión, evaluación y notificación a las autoridades competentes, de forma expeditiva, periódica o cuando se requiera, de las sospechas de reacciones adversas (SRA) comunicadas al personal que trabaje para la compañía, incluyendo a los visitantes médicos.
- b. Revisión periódica de la bibliografía científica mundial para detectar SRA a los principios activos de los medicamentos de los que el TAC es titular, siguiendo las directrices del Volumen 9 A, parte I, 4.3.2. (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9/index_en.htm).
- c. Elaboración o revisión de IPS y presentación a las autoridades reguladoras correspondientes.
- d. Revisión del diseño y de la información de seguridad derivada de los EPAS de los que el TAC sea promotor.

- e. Dar respuesta de forma rápida y completa a cualquier solicitud de información de las autoridades competentes en materia de seguridad de medicamentos.
- f. Comunicación inmediata a las autoridades competentes de los cambios relevantes en el perfil de seguridad de los medicamentos autorizados.
- g. Implantación de las medidas y estudios incluidos en los planes de farmacovigilancia y de gestión de riesgos, que se realicen en España.
- h. Poner en marcha en España las medidas reguladoras adoptadas por razones de seguridad.
- i. Establecimiento y aplicación de medidas para garantizar:
 - la calidad de la información de notificaciones expeditivas, de informes periódicos de seguridad (IPS) y de los informes de EPAS,
 - el cumplimiento de los plazos de presentación de ésta u otra información de seguridad a las autoridades competentes.
- j. Establecimiento de PNT del sistema de farmacovigilancia del TAC (ver sección 4).
- k. Cooperación con los centros autonómicos de farmacovigilancia en lo relativo a la notificación de casos individuales de SRA.
- l. Revisión de las cláusulas de farmacovigilancia de los acuerdos con otras compañías (p.ej., licenciarios), para garantizar que incluyen los datos de contacto de ambas partes y una descripción detallada de actividades e información a intercambiar, con el fin de cumplir la legislación vigente.
- m. Revisión de contratos con empresas externas para subcontratar actividades de farmacovigilancia (p.ej., CRO), con objeto de garantizar que incluyen una descripción detallada de los servicios contratados. También se revisará cualquier otro documento que pudiera existir que especifique los detalles de las actividades subcontratadas, por ejemplo, plazos de entrega, perfiles de búsqueda, documentos aportados, datos de contacto, identificadores para transmisión electrónica (*ID profile*), archivo de datos, generación de señales, etc., que permitan al TAC el cumplimiento de la legislación vigente en materia de farmacovigilancia.

2. Organización y personal

- a. El TAC debe poner a disposición del RFV los recursos humanos y materiales para que pueda llevar a cabo sus funciones.
- b. El TAC debe disponer de un organigrama actualizado nacional y, si procede, internacional, que refleje la relación jerárquica que hay entre el RFV, la dirección, el resto de departamentos del TAC y, en su caso, con la persona responsable en materia de farmacovigilancia en Europa (QPPV).
- c. El RFV debe tener titulación universitaria en ciencias de la salud o experimentales y formación y experiencia en materia de farmacovigilancia. Dicha experiencia y formación deben estar documentadas. Si el RFV no tiene cualificación médica, el TAC debe establecer y documentar el mecanismo de acceso a una persona que tenga esa cualificación.
- d. Las personas que pudieran suplir al RFV en su ausencia, deberán tener la formación adecuada en materia de FV.
- e. El personal de farmacovigilancia debe conocer las funciones y responsabilidades que le han sido asignadas y especificadas por escrito en las descripciones de los puestos de trabajo (DPT) que deben estar aprobados por la Dirección. Las DPT estarán firmadas por la persona que ocupa el puesto y la dirección.
- f. El TAC debe mantener un registro actualizado con la titulación, el *curriculum vitae* y la descripción del puesto de trabajo de todo el personal de farmacovigilancia.

3. Formación

- a. El TAC debe garantizar que el personal de farmacovigilancia conoce las normas de BPFV y la legislación vigente nacional y europea en esta materia.
- b. El TAC tiene que disponer de un plan de formación inicial y continuada en materia de farmacovigilancia, tanto para el personal de farmacovigilancia, como para el resto del personal. Este plan debe ser elaborado por el RFV.
- c. Todo el personal de la compañía que pueda recibir información sobre una SRA, incluyendo los visitantes médicos, el personal de atención al cliente y el personal subcontratado, debe

recibir formación inicial y continuada sobre cómo informar al RFV del titular de cualquier SRA de las que tengan conocimiento.

- d. En la formación de la red de ventas sobre los medicamentos de los que es titular, el TAC debe incluir aspectos relevantes de seguridad y posibles acontecimientos adversos.
- e. Deben conservarse registros de la fecha y del contenido de la formación impartida, firmados por el formador y los asistentes. En la formación a distancia, por medios telemáticos, puede sustituirse por un registro electrónico validado de las personas que han completado la formación.
- f. Debe evaluarse la formación impartida, por ejemplo mediante un cuestionario o la demostración en la práctica de los conocimientos adquiridos.

4. Procedimientos normalizados de trabajo (PNT)

- a. El TAC debe disponer de PNT aprobados por la dirección del TAC y el RFV que describan de manera adecuada las funciones y actividades que se lleven a cabo en materia de farmacovigilancia. Si la compañía tiene PNT globales para dichas actividades, el RFV debe conocerlos para asegurar su consistencia y cumplimiento. El RFV debe asegurar la implementación de los mismos.
- b. Estos PNT tienen que estar convenientemente actualizados de acuerdo con el estado científico actual y la legislación vigente. Las revisiones seguirán lo estipulado en el punto anterior. Deberá mantenerse un archivo de los PNT del TAC, durante el tiempo especificado en la sección 11. Archivo.
- c. Los PNT tienen que estar a disposición del personal encargado de llevar a cabo las tareas descritas en su puesto de trabajo. Debe existir un sistema de distribución controlada al personal del TAC de nuevos PNT o de nuevas versiones, y de retirada de versiones obsoletas.
- d. El RFV y todas las personas implicadas en el sistema de farmacovigilancia, deben estar formados en estos PNT cuyo conocimiento debe quedar documentado. Tienen que llevar a cabo sus funciones y tareas, de acuerdo con lo establecido en los mismos.

e. Los PNT tienen que cubrir como mínimo las funciones y actividades de farmacovigilancia que se describen a continuación. Estos PNT pueden ser específicos o englobar varias de ellas:

1. Actividades del RFV y procedimiento a seguir en su ausencia. Comunicación de los datos del RFV a las Autoridades competentes correspondientes.
2. Recopilación, codificación, registro, evaluación, seguimiento, detección de duplicados y notificación de SRA procedentes de cualquier fuente.
3. Gestión de notificaciones expeditivas de SRA.
4. Contenido, preparación, aprobación y envío de IPS.
5. Gestión de solicitudes de información de las autoridades sanitarias.
6. Evaluación permanente del perfil de seguridad de sus medicamentos:
 - Identificación y revisión de señales.
 - Evaluación de la relación beneficio-riesgo.
 - Comunicación de cambios en la relación beneficio-riesgo de los medicamentos a las Autoridades competentes y a los Profesionales Sanitarios (DHPC, etc).
7. Elaboración, implantación y seguimiento de los planes de farmacovigilancia y de gestión de riesgos.
8. Adopción y seguimiento de medidas reguladoras adoptadas por motivos de seguridad.
9. Restricciones urgentes por motivos de seguridad y modificaciones de las condiciones de autorización en aspectos de farmacovigilancia.
10. Difusión de la ficha técnica de los medicamentos autorizados.
11. Inclusión del pictograma del triángulo amarillo (artículo 8, RD 1344/2007)
12. Coordinación entre los departamentos correspondientes ante problemas de seguridad relacionados con aspectos de calidad de los medicamentos.
13. Gestión y uso de bases de datos de farmacovigilancia: validación, utilización, mantenimiento, seguridad física y lógica, control de cambios, copias de seguridad y recuperación de datos, procedimiento alternativo de gestión de datos, plan de recuperación ante desastres, etc.
14. Estudios posautorización (EPA y EPAS) de tipo observacional.
15. Formación.
16. Archivo.

5. Gestión de las sospechas de reacciones adversas (SRA)

- a. Deben establecerse los mecanismos necesarios para que el sistema de gestión de SRA incluya las procedentes de:
- **notificación espontánea de un profesional sanitario** -bien a través de la red de ventas, del personal de atención telefónica, del servicio de información médica o centro de información de medicamentos, del resto del personal del TAC, de la página web corporativa, entre otros;
 - **estudios posautorización** observacionales;
 - **publicaciones científicas**;
 - **autoridades reguladoras**;
 - acuerdos de licencia y/o de comercialización con otras compañías;
 - otras fuentes de información: se deben recoger todas las SRA, incluidas las producidas por uso incorrecto, sobredosis, dependencia y abuso de los medicamentos, uso fuera de las condiciones autorizadas, errores de medicación, medicamentos extranjeros, o exposición durante el embarazo o lactancia.
- b. La gestión de SRA debe realizarse de acuerdo con el principio de veracidad de los datos suministrados y la información debe poder ser contrastada con la documentación fuente.
- c. En el momento en que cualquier persona que trabaje para el TAC o esté vinculado al TAC por algún tipo de acuerdo que afecte a FV, reciba información inicial o de seguimiento de una SRA, debe comunicarlo diligentemente al RFV del TAC o al de la otra compañía vinculada, y dejar constancia de la fecha de conocimiento de esta información.
- d. El RFV debe asegurar que cada comunicación de SRA recibida se registra, fecha y asigna un número de identificación correlativo unívoco e inequívoco para mantener su trazabilidad.
- e. Para las notificaciones espontáneas el TAC deberá tener en cuenta la relación de causalidad (ver Glosario: **Relación de causalidad**) para determinar si requiere notificación.
- f. Para cualquier SRA, inicial o de seguimiento, el RFV debe asegurar que se descarta la duplicidad del caso, recopila toda la información necesaria y evalúa su gravedad si es esperada o inesperada de acuerdo con la ficha técnica y si está referenciada o no, según el documento de información básica de seguridad del producto (IBSP).

- g. A partir de esta evaluación y para cada SRA, el RFV debe asegurar que se valora si se debe notificar expeditivamente. En caso de notificación expeditiva se hará de acuerdo con las normativas aplicables y se tendrán en cuenta los acuerdos entre compañías en materia de farmacovigilancia.
- h. La gestión de las SRA estará sometida, a los acuerdos entre compañías, si los hubiere, en materia de farmacovigilancia (ver 13. Acuerdos y contratos).
- i. El RFV debe asegurar que se hace un seguimiento adecuado de la evolución y desenlace de cada caso. La información de seguimiento adicional que se reciba quedará registrada y fechada de igual forma que la información inicial, aplicándosele, en su caso, lo descrito en puntos anteriores.
- j. Todos los documentos y/o registros relacionados con una misma SRA a un medicamento tienen que conservarse conjuntamente, o bien de manera que puedan localizarse fácilmente y pueda hacerse un seguimiento de todas las actividades relativas a su recepción, evaluación y notificación.
- k. Cuando se reciba información directamente de un paciente /usuario que sugiera que se ha producido una RA, el TAC debería intentar obtener el permiso del paciente para contactar con el profesional sanitario responsable del seguimiento clínico para obtener información adicional.
- l. La información referente a sobredosis, exposición en embarazo o lactancia, uso incorrecto, dependencia o abuso de medicamentos o a errores de medicación que no derive en consecuencias clínicas perjudiciales para el sujeto se deberá recoger y evaluar consecuentemente.

6. Gestión de los datos

- a. El sistema de gestión de datos de SRA debe asegurar la integridad, exactitud, fiabilidad, consistencia y confidencialidad de toda la información.
- b. La gestión de los datos debe hacerse de forma que se garantice la confidencialidad de los datos de carácter personal, de acuerdo con la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal. Se deberán notificar a la Agencia Española de Protección de Datos los

ficheros de farmacovigilancia que contengan datos de carácter personal, ya sean informatizados o en formato papel.

- c. Debe haber un sistema que impida el acceso de personas no autorizadas a los datos adaptado a las características del fichero o archivo.
- d. Cualquier corrección de datos debe hacerse de manera que puedan leerse los datos anteriores, documentando el motivo del cambio, la fecha e identificación (p.ej., firma, iniciales, código de usuario, etc) de la persona que hizo la modificación.
- e. Si se transforman los datos durante su procesamiento, debe mantenerse su trazabilidad, pudiéndose comparar los datos iniciales con los cambios sucesivos.
- f. El sistema de gestión de datos debe permitir la búsqueda rápida y selectiva de información según criterios de gravedad, edad del paciente, sexo, fármacos, fechas de notificación, fechas de SRA, fechas de transmisión electrónica, procedencia, etc. El sistema debe permitir el acceso inmediato a los datos esenciales (número de identificación del caso, fármaco, reacción y narrativa del caso), por ejemplo en menos de una hora. La información detallada de cada caso, incluyendo documentación fuente, debe ser accesible en menos de tres días.
- g. Si se transfiere información de FV de cualquier fuente, internamente (p.ej, entre departamento de información médica y departamento de FV), o externamente (entre la central y filiales o entre compañías licenciatarias), deben establecerse procedimientos de reconciliación o de confirmación periódica o individual, para garantizar la completa transferencia de información.
- h. Los sistemas informatizados de gestión de datos tendrán que estar validados, y además deberán cumplir los siguientes requisitos:
 - 1. Disponer de medidas físicas de seguridad que impidan el acceso no autorizado a los equipos y soportes informáticos.
 - 2. Implantar medidas de seguridad lógica que impidan el acceso no autorizado a los datos. Debe existir una lista actualizada de individuos autorizados con su correspondiente nivel de acceso al sistema (de consulta, introducción, modificación de datos, etc).

3. Realizar regularmente copias de seguridad de los datos.
4. Cualquier proceso de migración de datos a otro sistema debe estar documentado y validado.
5. Los datos registrados en el sistema informatizado deben estar identificados con su autor, fecha y hora de introducción. Debe existir un registro de datos auditable (*audit trail*) que permita conocer todos los cambios secuenciales asociados a un dato, con identificación de su autor, fecha, hora y valor anterior. Cualquier cambio debe estar justificado.
6. Establecer un sistema de control de cambios en los sistemas informáticos que garantice que la actualización es controlada y la validación del sistema se mantiene durante su ciclo de vida.
7. Disponer de un procedimiento alternativo de gestión de datos en caso de fallo temporal del sistema, que permita garantizar el cumplimiento de las obligaciones legales de Farmacovigilancia.
8. Establecer un plan de recuperación ante desastres en caso de fallo permanente del sistema.
9. Garantizar una adecuada formación y entrenamiento del personal, adaptados a sus responsabilidades en el uso de los sistemas informatizados de gestión de datos.
10. Disponer de PNT que describan todas las actividades relacionadas con los sistemas informatizados.

7. Notificación expeditiva de reacciones adversas

- a. Cualquier notificación expeditiva debe cumplir los requisitos establecidos en la legislación vigente en lo que concierne a información mínima, criterio de gravedad, relación de causalidad, plazos de notificación, terminología MedDRA, y formato electrónico.

- b. Los casos de SRA graves que el TAC reciba de la AEMPS, se incorporarán en la base de datos propia como notificaciones de Autoridades Reguladoras, y no deberán enviarse de nuevo al SEFV-H. Se mantendrá el número de la notificación remitido por la AEMPS como número de identificación mundial, sin perjuicio de que el TAC pudiera asignarle otro número. En las SRA que se reciban de la AEMPS en formato papel, debe quedar registrada su fecha de entrada.
- c. A efectos de notificación expeditiva, se considerará día cero la fecha en que se obtiene la información mínima necesaria del caso, bien por parte de cualquier persona que trabaje para el TAC, o de empresas con las que se tuvieran acuerdos, y que además permita evaluar el caso como grave (Ver Glosario: Día cero)
- d. Las notificaciones incluirán, si se conocen, el nombre comercial, principio activo, la concentración, la forma farmacéutica de los medicamentos implicados así como la dosis administrada. No se utilizarán por defecto los nombres comerciales asignados al medicamento en otros países.
- e. En SRA relacionadas con medicamentos de terapias avanzadas, que impliquen una transmisión de una enfermedad u otro problema, ya sea por contaminación durante el proceso, o porque estuviera ya contenido en el tejido o grupo celular, el TAC procurará realizar la notificación en un plazo no superior a las 48 horas, consignando en dicha comunicación el código único europeo de la donación que establece el Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos.
- f. La información relativa a las SRA graves debe completarse en el menor tiempo posible utilizando el medio de contacto disponible más adecuado (teléfono, fax, dirección postal o correo electrónico). Los intentos de contacto con el notificador deben quedar registrados.
- g. El TAC debe realizar un seguimiento de los embarazos en los que el feto pueda haber estado expuesto a uno de sus medicamentos a través de la madre. También hay que considerar la posible transmisión vía semen por exposición paterna al medicamento. Se debe reunir información tanto al inicio como al final del embarazo para identificar posibles acontecimientos adversos, como embarazo ectópico, aborto espontáneo, muerte fetal o

malformación congénita. Solo se deberán notificar de forma expeditiva aquellos que sean graves y que se considere que estén relacionados con el medicamento.

- h. Normalmente las faltas de eficacia no se deben notificar de forma expeditiva, pero deben describirse en los IPS. No obstante, se deben notificar de manera expeditiva casos de falta de eficacia, entre otros, de anticonceptivos hormonales, de vacunas y de ciertos medicamentos usados en enfermedades que amenazan la vida del paciente. También se debe valorar la notificación expeditiva de falta de eficacia de antiinfecciosos, en los que se demuestre que el germen es resistente cuando previamente no lo era. Se aplicarán criterios consensuados de 'falta de eficacia'¹.
- i. Según el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, las SRA graves relacionadas con medicamentos autorizados utilizados en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos no autorizados en España (medicamentos extranjeros) se notificarán de acuerdo al RD 1344/2007.
- j. Según el Real Decreto 1015/2009, las SRA graves relacionadas con medicamentos autorizados temporalmente para uso compasivo, se notificarán a la AEMPS según las instrucciones que publique en su web (www.aemps.gob.es).

¹ Para información sobre "falta de eficacia" en vacunas, ver documento Concept Paper on Vaccination Failure developed by the CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. En la URL: http://www.cioms.ch/activities/frame_vaccpharmapospaper.htm

7.1. Transmisión electrónica

- a. El RFV debe conocer los datos necesarios para la transmisión electrónica de SRA, como el identificador electrónico que asigna la EMA (*ID profile*), acuerdos con terceros si se externaliza esta función, procesos de recepción de las SRA remitidas desde la AEMPS (casos del SEFV-H).
- b. La notificación expeditiva en formato electrónico, se realizará siguiendo los estándares europeos (<http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index.asp>) y locales (<http://www.aemps.gob.es/oficinaVirtual/usoHum/farmacovig/transmi-electronica.htm>) en esta materia en relación con los plazos, formato, destinatario e información mínima. Se debe guardar constancia electrónica de la adecuada recepción del envío por parte de la autoridad reguladora competente. En caso de carga on-line en FEDRA, se deberán archivar los comprobantes de la comunicación electrónica de cada caso de SRA con la fecha de envío al SEFV-H. En la opción de transmisión electrónica en formato XML, se tendrá acceso al propio sistema informático en donde se puedan identificar los mensajes de acuse de recibo (*acknowledgement*) de los diversos envíos, para comprobación del cumplimiento de plazos.
- c. Se debe garantizar la veracidad de la información suministrada en la notificación electrónica.
- d. Para su notificación electrónica las SRA se deben identificar mediante un número unívoco, siguiendo las recomendaciones internacionales del documento de instrucciones sobre transmisión electrónica, dictadas por la AEMPS en su página web ("*Instrucciones sobre transmisión electrónica*" en www.aemps.gob.es). Este número se mantendrá en sucesivos envíos con información de seguimiento. Además, los ICSR ocurridos en España se identificarán como "ES", por aplicación de la norma ISO 3166.
- e. La AEMPS es responsable de transmitir electrónicamente a EudraVigilance-PM los casos de SRA graves ocurridos en España. Para evitar duplicidades, los TAC no deben enviar ningún caso español directamente a EudraVigilance-PM.
- f. El TAC se debe asegurar de que la transmisión electrónica ha sido efectiva (recepción del *acknowledgement*, o ACK). Ante cualquier problema en la transmisión electrónica se seguirán las instrucciones que determine la EMA y la AEMPS. El TAC debe mantener un registro de los problemas temporales en las comunicaciones, ya sean de la AEMPS o del TAC.

- g. Las SRA que se produzcan como consecuencia de un error de medicación, se notificarán a la autoridad competente de acuerdo a los criterios publicados por la AEMPS en su página web (www.aemps.gob.es). Siempre deben contener, como mínimo, dos términos (PT) de MedDRA: un término relativo a la RAM y otro del grupo “HLGT-Errores de medicación” que mejor explique el error. No será necesario incluir en estas notificaciones los datos identificativos del notificador, ni del paciente (ver Glosario: **Datos identificativos**).
- h. En la transmisión electrónica se deben utilizar en el campo “Notificador” las categorías establecidas en los estándares internacionales (documento ICH E2B): médico, farmacéutico, otros profesionales sanitarios, consumidor y abogado. Solo debe utilizarse la categoría “otros profesionales sanitarios” cuando el notificador no sea ni médico ni farmacéutico, como por ejemplo enfermero, odontólogo, óptico-optometrista, fisioterapeuta (ver Ley 44/2003, de ordenación de profesiones sanitarias).
- i. No deben enviarse mensajes electrónicos para informar del ‘cierre de un caso’. Este mensaje puede generar duplicados y es inapropiado ya que en cualquier momento puede surgir nueva información.
- j. Siempre se debe seleccionar al menos un criterio de gravedad en la sección ‘Criterios o niveles de gravedad’ (A.1.5.2) del documento ICH E2B. En los casos en que sea necesario seleccionar más de uno, se seguirán las instrucciones de la AEMPS publicadas en el documento de Preguntas y Respuestas (<http://www.aemps.gob.es/oficinaVirtual/usoHum/farmacovig/transmision-electronica.htm#preguntas>) .

8. Informes periódicos de seguridad (IPS)

- a. El TAC debería incluir en un solo IPS los datos relativos a todos los medicamentos de los que sea titular que contengan un mismo principio activo. No obstante, cuando se considere relevante para su evaluación, los datos de combinaciones a dosis fijas, formas farmacéuticas, vías de administración o indicaciones terapéuticas distintas, se podrán presentar en secciones diferenciadas del IPS, o en IPS separados.

- b. El TAC debe identificar el documento de información básica de seguridad del producto (IBSP), y la versión utilizada para la clasificación de las SRA como referenciadas o no referenciadas, e incluirlo como anexo en el IPS.
- c. El TAC debe elaborar y presentar a las autoridades sanitarias los IPS con el contenido, frecuencia y plazos que establece la legislación vigente, siguiendo las recomendaciones establecidas en el documento de Preguntas y Respuestas sobre IPS, de la AEMPS (<http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/FAQ-informes-Seguridad.pdf>).
- d. La elaboración y presentación de los IPS están sometidas a los acuerdos entre compañías en materia de farmacovigilancia. Los IPS pueden referirse a un medicamento o a un principio activo común a diferentes medicamentos de uno o varios TAC.
- e. Si un IPS incluye información de varios medicamentos, y se remite un único ejemplar, en la carta de presentación de cada medicamento se indicará la referencia cruzada pertinente al IPS único.
- f. El TAC valorará si hay que modificar el documento de información básica de seguridad del producto. Esta valoración debe quedar documentada en el IPS.
- g. Cuando los nuevos hallazgos de seguridad del IPS sean significativos, el RFV informará al TAC para que éste realice, si procede, las modificaciones pertinentes en la ficha técnica, mediante la presentación de las 'Variaciones' correspondientes en la AEMPS, según el procedimiento que corresponda.
- h. El RFV debe aprobar los IPS. Los IPS elaborados por otras entidades, empresas de servicios contratadas u otros TAC, deben estar sometidos a los mismos controles de veracidad y calidad de contenido que los producidos por el TAC. La aprobación de los IPS puede quedar documentada con la fecha y firma del RFV en la carta de presentación del IPS a la AEMPS.

9. Planes de gestión de riesgos (PGR)

- a. Los PGR se deben ajustar a los requisitos establecidos legalmente. Comprende la parte I que contiene las especificaciones de seguridad y el plan de farmacovigilancia, y la parte II que contiene el plan de minimización de los riesgos.
- b. En el plan de farmacovigilancia se deben especificar, para cada riesgo identificado o potencial, las medidas específicas que se utilizarán para caracterizar los riesgos y ampliar la información correspondiente. Se pueden limitar a las actividades habituales de farmacovigilancia, o puede incluir la realización de estudios u otras actividades que sean necesarios.
- c. Podrán ser objeto de inspección, entre otras, las actividades relacionadas con los PGR, como los estudios finalizados, con sus resultados, y los estudios que se estén llevando a cabo con detalles del protocolo, contratos con CRO -si los hay-, informes parciales –si ya existen- y los procedimientos para la notificación de SRA que se hayan corregido o modificado, así como las actividades descritas en el plan de minimización de riesgos (ver Volumen 9 A, parte I, sección 3).
- d. Las posibles actualizaciones del PGR se reflejarán en los correspondientes IPS. Si no hay ninguna actualización en el periodo cubierto por un IPS, también se indicará.
- e. El RFV debe conocer los PGR de los medicamentos autorizados en España de los que su compañía es TAC y estar involucrado en la puesta en marcha y seguimiento de las actividades de los PGR que se realicen en España, además de verificar que se llevan a cabo todas las medidas contenidas en los mismos. Dichas actividades deben quedar documentadas.
- f. Cuando proceda y previo a su implantación, el TAC presentará los PGR a la AEMPS, dirigidos a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia para que ésta revise la idoneidad de los mismos y/o la viabilidad de su realización en nuestro país, siendo el RFV el interlocutor para el intercambio de información.
- g. El TAC debe comunicar a la AEMPS cualquier hallazgo de seguridad importante del que tenga conocimiento durante la realización del PGR.

- h. El TAC debe comunicar previamente a la autoridad reguladora, cualquier comunicación al público sobre cuestiones de farmacovigilancia de medicamentos autorizados, en los plazos que estipula la legislación vigente.

10. Estudios posautorización (EPA) observacionales

- a. La realización de EPA debe ajustarse a los requisitos legales y al protocolo establecido.
- b. El promotor debe aprobar el protocolo del estudio.
- c. El TAC debe tener un registro actualizado de los EPA realizados en España de los que sea promotor. El RFV debe tener acceso a dicho registro.
- d. El TAC comunicará expeditivamente las SRA graves ocurridas en España, de las que pueda esperarse razonablemente que tenga conocimiento, al órgano competente en materia de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma donde ejerza su actividad el profesional sanitario que ha informado del caso. La notificación expeditiva de SRA se realizará de forma electrónica por el RFV siguiendo las instrucciones publicadas por la AEMPS (en la sección de transmisión electrónica <http://www.aemps.gob.es/oficinaVirtual/usoHum/farmacovig/transmi-electronica.htm#instrucciones> y en la sección de Investigación clínica: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/estudiosPostautorizacion.htm>). Estos casos se incluirán en los IPS.

10.1.- Estudios posautorización de seguridad (EPAS)

Además de lo anteriormente especificado, en el caso de los EPAS se deberá tener en cuenta:

- a. El RFV debe revisar los protocolos de los EPAS que se realicen en España, si no hubiesen sido revisados por el QPPV. En todo caso, el RFV debe conocer el protocolo de los EPAS que se realicen en España garantizando que los procedimientos de comunicación de SRA son los adecuados, que los aspectos de seguridad están adecuadamente monitorizados y que se realizan de acuerdo a la normativa española. Esta revisión debe quedar documentada.

- b. El RFV debe conocer los informes de seguimiento y el informe final de los EPAS que se realicen en España, así como cualquier evaluación intermedia de los resultados obtenidos.
- c. En los EPAS que tengan carácter de ensayo clínico les será de aplicación la normativa específica (Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos). Se establecerán procedimientos internos para intercambiar información con el RFV del TAC relativos al estudio.

11. Archivo

El sistema de gestión del archivo establecido por el TAC debe garantizar la conservación adecuada de la documentación relacionada con las actividades de farmacovigilancia, así como su disponibilidad de una forma rápida y completa. Las instalaciones del archivo pasivo o histórico deben ofrecer medidas de protección de los materiales archivados contra posibles destrucciones por agua, fuego, luz y plagas.

- a. Las notificaciones de SRA recibidas y la documentación adicional de seguimiento, los IPS y la correspondencia mantenida con las autoridades sanitarias tienen que conservarse hasta al menos cinco años después de la finalización de la comercialización del medicamento a que se refieren, excepto si durante ese período se solicita una nueva autorización de comercialización, cambios en el registro inicial, como nueva indicación, nueva posología, etc.
- b. El TAC debe conservar los PNT históricos por un período mínimo de 10 años. Se conservará la documentación relativa al CV, entrenamiento y formación del RFV y técnicos del departamento de farmacovigilancia, incluida la de aquellos que ya no trabajan para el TAC, durante el tiempo que el TAC mantenga su actividad.
- c. Se debe disponer de un sistema de registro de la documentación archivada en el archivo pasivo, con un sistema de control de entrada y salida de documentación del mismo, en el que quede constancia de la documentación retirada, de la persona que la retira y de la fecha de salida y retorno. Este sistema debe quedar recogido en un procedimiento interno de la compañía.

- d. El acceso al archivo pasivo o, en su caso, al archivo general, debe estar restringido al personal autorizado.
 - e. Si se produce se produce un cambio de titularidad, el nuevo TAC debe tener acceso a la información histórica de farmacovigilancia del medicamento en cuestión y establecerse un acuerdo documentado entre ambos titulares. Cualquier transferencia de materiales debe quedar documentada.
-

12. Garantía de Calidad

- a. El TAC debe realizar auditorías periódicas del sistema de farmacovigilancia con el fin de comprobar que todas las actividades se realizan de acuerdo a la legislación vigente, las BPFV y los PNT establecidos.
- b. El TAC debe establecer un programa de garantía de calidad documentado que especifique la frecuencia, el contenido y el ámbito/alcance de las auditorías en función de la complejidad del sistema de farmacovigilancia.
- c. Las actividades de garantía de calidad deben incluir todos los departamentos implicados en el sistema de FV y sus respectivas actividades, ya sean del propio TAC, de sus filiales, o de cualquier empresa contratada, y pueden incluir las compañías vinculadas por cualquier tipo de acuerdo de FV.
- d. El programa de garantía de calidad debe ser llevado a cabo por personas designadas por la dirección del TAC y directamente responsables ante ella. El personal auditor, ya sea propio de la compañía o externo/contratado, debe ser independiente del sistema de farmacovigilancia y estar debidamente cualificado por su formación y experiencia.
- e. El resultado de cada auditoría debe quedar documentado en un informe, que se remitirá a la dirección del TAC y al RFV diligentemente. El TAC debe registrar las auditorías realizadas, y documentar las fechas de envío y de recepción de los informes correspondientes.
- f. Se establecerán medidas correctoras para cada una de las deficiencias observadas y se realizará un seguimiento documentado de su implementación.

- g. El TAC debe mantener un archivo de las actividades de garantía de calidad, incluyendo informes de auditoría, implantación y seguimiento de medidas correctoras.
 - h. El TAC no tiene obligación de facilitar a las autoridades competentes el contenido de los informes de las auditorías que realice, a menos que sea solicitado durante una inspección con relación a hallazgos persistentes, con el fin de comprobar las acciones correctivas tomadas.
 - i. El procedimiento para realizar auditorías así como los aspectos a auditar deben estar establecidos en un PNT.
-

13. Acuerdos y contratos

- a. El TAC puede subcontratar o transferir alguna de las actividades derivadas de sus obligaciones y responsabilidades en farmacovigilancia. El TAC es el responsable final en materia de FV de los medicamentos de los que es titular.
- b. Deben existir acuerdos o contratos formalizados con terceros en los siguientes casos:
 - Externalización de actividades de farmacovigilancia o utilización de proveedores de servicios externos para la realización de dichas actividades,
 - Distribución y fabricación por terceros,
 - Licencias, promoción y comercialización conjuntas.
- c. Los acuerdos o contratos relativos a FV deben incluir una descripción detallada de las actividades de farmacovigilancia asignadas a cada parte involucrada que especifique: el contenido y el formato de los datos que deben ser transferidos, procedimientos de conciliación y plazos de transferencia. Las actividades no mencionadas en el contrato residen en el TAC. Los acuerdos deben estar firmados y fechados por los representantes de ambas partes.
- d. El TAC deberá asegurar que el RFV está involucrado en la preparación y/o revisión de dichos acuerdos para asegurar que las responsabilidades de FV están cubiertas. Debe quedar documentado que el RFV conoce el contenido de dicho acuerdo. El TAC debe establecer un mecanismo de revisión periódica y actualización de los acuerdos existentes.
- e. En el caso de contratar los servicios externos para realizar actividades de farmacovigilancia y si se siguen los PNT del TAC, la gestión, distribución controlada y formación en dichos PNT seguirá lo establecido en la sección 4. PNT. El TAC será responsable de llevar a cabo

esta actividad. En el caso de subcontratar las actividades de FV y si se siguen los PNT del TAC, éste será el responsable de la gestión, distribución controlada y formación en dichos PNT.

Glosario

ABUSO DE UN MEDICAMENTO:

Uso excesivo y voluntario, persistente o esporádico, que puede ser causa de efectos nocivos físicos o psicológicos.

(Art. 2 del RD 1344/2007 de Farmacovigilancia y Anexo Volumen 9 A)

ACONTECIMIENTO ADVERSO (AA/AE *Adverse Event, Adverse Experience*):

Cualquier incidencia perjudicial para la salud que se presente en un paciente o sujeto de una investigación clínica al que se ha administrado un medicamento, aunque no tenga necesariamente una relación causal con dicho tratamiento. Un acontecimiento adverso (AA) puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento (en investigación), esté o no relacionado con el medicamento (en investigación).

(Anexo Volumen 9 A)

ALERTA O SEÑAL:

Información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información.

(WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring)

AUDITORÍA:

Examen independiente y sistemático de las actividades y documentos relacionados con el sistema de farmacovigilancia, con el fin de determinar si las actividades fueron realizadas y si los datos fueron registrados, analizados, evaluados, y comunicados correctamente, de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del TAC, las buenas prácticas de farmacovigilancia y la normativa vigente.

BALANCE O RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO DE UN MEDICAMENTO:

Valoración de los efectos terapéuticos favorables del medicamento en relación con los riesgos asociados a su utilización.

(Art. 2 del RD 1344/2007 de Farmacovigilancia y Anexo Volumen 9 A).

BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA (BPFV):

Conjunto de normas o recomendaciones destinadas a garantizar:

1º La autenticidad y la calidad de los datos recogidos en farmacovigilancia, que permitan evaluar en cada momento los riesgos asociados a la utilización de los medicamentos;

2º La confidencialidad de las informaciones relativas a la identidad de los pacientes y profesionales sanitarios;

3º El uso de criterios homogéneos en la gestión de la información de farmacovigilancia.

(Art. 2 del RD 1344/2007 de Farmacovigilancia)

CAUSALIDAD:

Resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. El sistema español de farmacovigilancia utiliza cinco categorías: definitiva, probable, posible, condicional e improbable. En la Unión Europea hay tres: A (definitiva y probable), B (posible) y O (condicional).

CONFIDENCIALIDAD:

Mantenimiento de la privacidad de los pacientes, de los profesionales sanitarios e instituciones, incluyendo la identidad de las personas y de toda la información clínica/ médica personal.

CONTROL DE CAMBIOS:

Evaluación continua y documentada del funcionamiento y modificaciones de un sistema informatizado para determinar si es necesario revalidar el sistema tras un cambio.

COPIA DE SEGURIDAD:

Mecanismo para recuperar los archivos de datos o programas, para restaurar el sistema, o para utilizar equipos informáticos alternativos tras un fallo parcial o completo del sistema informatizado.

CRO (*Contract Research Organisation*):

Empresas de servicios contratadas por el TAC para realizar actividades del sistema de farmacovigilancia (o actividades en materia de seguridad de medicamentos). Son ejemplos de actividades contratadas: realización de estudios, elaboración de IPS, gestión de bases de datos, etc.

DATOS DE CARÁCTER PERSONAL:

Cualquier información numérica, alfabética, gráfica, fotográfica, acústica o de cualquier otro tipo concerniente a personas físicas identificadas o identificables.

Se considera dato identificativo cualquier información concerniente a personas físicas que permita conocer su identidad. Se consideran datos identificativos los siguientes:

- Nombre
- Apellidos
- Iniciales del sujeto
- Teléfono
- Domicilio
- DNI, número de Seguridad Social, número Historia Clínica o similar asignado por la administración

(Código tipo de Farmaindustria de protección de datos personales en el ámbito de la investigación clínica y de la farmacovigilancia)

DESCRIPCIÓN DEL PUESTO DE TRABAJO (DPT):

Documento que describe, para cada puesto de trabajo de la organización, sus obligaciones y responsabilidades, su posición dentro del organigrama (de quien depende y a quien supervisa) y las actividades a desarrollar. La DPT debe estar firmada por la persona que ocupa el puesto y su superior jerárquico o la dirección del TAC.

DIA CERO:

A efectos de notificación expeditiva se considerará día 0 la fecha en la que el TAC o en la que cualquier empresa vinculada a él por acuerdos de farmacovigilancia, sean concededores de un caso del que se tenga la mínima información siguiente:

- profesional sanitario identificable (nombre o iniciales, cualificación o dirección, datos de contacto),
- paciente identificable (iniciales, número de paciente, fecha de nacimiento, edad, grupo de edad o sexo),
- medicamento, al menos uno sospechoso,
- reacción adversa, al menos una reacción adversa GRAVE.

(Parte I, apartado 4 Volumen 9 A)

DOCUMENTACIÓN FUENTE:

Todo documento original en relación con un informe de farmacovigilancia, especialmente:

- un informe de conversación telefónica, un envío postal inicial del notificador, una nota interna procedente de un visitador médico, ...;

- ficha de recogida de sospecha de reacción adversa (cumplimentada por el notificador o una persona encargada de farmacovigilancia), resultados de pruebas complementarias o altas hospitalarias;
- envíos postales o electrónicos (inicial, de seguimiento, final);
- listados informáticos relacionados con el informe (noticias, resúmenes, tablas).

ENSAYO CLÍNICO:

Toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

A estos efectos, se aplicará la siguiente definición de medicamento en investigación: forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

(Art. 2 del RD 223/2004 de Ensayos Clínicos)

ERROR DE MEDICACIÓN:

Fallo por acción u omisión en el proceso de tratamiento con medicamentos que ocasiona o puede ocasionar un daño en el paciente. Los errores de medicación que ocasionen un daño en el paciente serán considerados a efectos de su notificación como reacciones adversas, excepto aquellos derivados del fallo terapéutico por omisión de un tratamiento

(Art. 2 del RD 1344/2007 de Farmacovigilancia)

ESTUDIO OBSERVACIONAL:

Estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente disociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

(Art. 58.3 de la Ley 29/2006 de garantías y uso racional y Art. 3 del Anexo de la Orden SAS/3470/2009, sobre estudios posautorización de tipo observacional)

En el Capítulo I.7 del Volumen 9A, se aclara que «las entrevistas, los cuestionarios y las muestras de sangre se pueden considerar como práctica clínica habitual». En todo caso, para el manejo de muestras biológicas se seguirá lo dispuesto en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

ESTUDIO POSAUTORIZACIÓN: (EPA/PAS Post-Authorization Study)

Cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado. Este estudio podrá adoptar la forma de un ensayo clínico o un estudio observacional.

(Art. 2 del RD 1344/2007 de Farmacovigilancia y Art. 3 del Anexo de la Orden SAS/3470/2009, sobre estudios posautorización de tipo observacional)

ESTUDIO POSAUTORIZACIÓN DE SEGURIDAD (EPAS/PASS Post-Authorization Safety Study):

Estudio farmacoepidemiológico o ensayo clínico efectuado de conformidad con las disposiciones de la autorización de comercialización y realizado con el propósito de identificar, caracterizar o cuantificar los riesgos asociados a los medicamentos autorizados.

(Art. 2 del RD 1344/2007, de farmacovigilancia y Art. 3 del Anexo de la Orden SAS/3470/2009, sobre estudios posautorización de tipo observacional)

FARMACOVIGILANCIA (FV):

Actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos ya comercializados.

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO *(FT/SPC Summary of Product Characteristics or CCDS Company Core Data Sheet)*:

Documento autorizado por la Agencia, donde se reflejan las condiciones de uso autorizadas para el medicamento y recoge la información científica esencial para los profesionales sanitarios.

(Art. 2 del RD 1345/2007 del procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente)

INFORMACIÓN BÁSICA DE SEGURIDAD DEL PRODUCTO *(IBSP/CCSI Company Core Safety Information)*:

Toda la información relevante de seguridad incluida en el CCDS preparado por el TAC, quien requiere que esté referenciada en todos los países donde la compañía comercializa el medicamento, excepto cuando las autoridades reguladoras locales requieran específicamente una modificación. Es la información de referencia mediante la que se determina si un caso está listado o no para la notificación periódica de medicamentos comercializados, pero no determina si el caso es esperado o inesperado para la notificación expeditiva.

(Anexo Volumen 9 A)

INFORMACIÓN MÍNIMA DE UNA REACCIÓN ADVERSA:

La información mínima que debe constar en el formulario de recogida de datos es: notificador, paciente, medicamento y reacción.

(Parte I, apartado 4 Volumen 9 A)

INFORME DE SEGURIDAD DE UN CASO INDIVIDUAL *(ICSR Individual Case Safety Report)*:

Documento que proporciona la información mas completa sobre un caso individual en un momento determinado. Un caso individual es la información proporcionada por una fuente primaria para describir una sospecha de reacción adversa/sospecha de reacción adversa grave e inesperada relacionada con la administración de uno o más medicamentos/medicamentos en investigación a un paciente individual en un momento determinado

(Anexo 1.1 and 1.3 Glossary, Volume 9 A)

INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD *(IPS/PSUR Periodic Safety Update Report)*:

Documento preparado por el titular de la autorización de comercialización conforme a las directrices establecidas al respecto en la Unión Europea, cuya finalidad es actualizar la información de seguridad del medicamento que, entre otros elementos, contiene información de las sospechas de reacciones adversas de las que haya tenido conocimiento en el período de referencia, así como una evaluación científica del balance beneficio-riesgo del medicamento.

(Art. 2 del RD 1344/2007 de Farmacovigilancia)

MEDICAMENTO DE USO HUMANO:

Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.

(Art. 8 de la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional)

MINIMIZACIÓN DE RIESGOS:

Conjunto de actividades realizadas para reducir la probabilidad de que ocurra una reacción adversa o en caso de que ésta se produzca reducir su severidad.

(Anexo Volumen 9 A.)

NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA:

Una comunicación espontánea realizada por un profesional sanitario o consumidor a una compañía farmacéutica, a una autoridad reguladora u otra organización (por ej. OMS, centro autonómico, o un centro de toxicología) que reúne las tres condiciones siguientes:

- que describa una o más sospechas de reacción adversa en el paciente.
- Que el paciente haya tomado 1 o más medicamentos.
- Que esta notificación no derive de un estudio ni de un entorno de base de datos.

Los profesionales sanitarios o consumidores deberían estar motivados a notificar una sospecha de reacción adversa en diversas situaciones, incluyendo:

- Comunicación directa del profesional sanitario.
- Una fase temprana de vigilancia posautorización, ej: Japón
- Un artículo en la prensa.
- Contacto directo de los profesionales sanitarios con los representantes de la compañía.

En estas circunstancias, y siempre que la notificación incluya las tres condiciones arriba indicadas, debería ser considerada una notificación espontánea.

(Anexo Volumen 9 A.)

NOTIFICACIÓN EXPEDITIVA:

Comunicación de una sospecha de reacción adversa grave a un medicamento a las autoridades sanitarias competentes en un plazo máximo de 7/15 días naturales desde que el titular de la autorización de comercialización tiene conocimiento de ello. Así mismo, a efectos de su notificación, se tratarán como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento. No obstante, cuando la sospecha de reacción adversa implique la transmisión de una enfermedad o problema, ya sea por contaminación durante el proceso, o porque estuviera ya contenido en el tejido o grupo celular, el titular procurará realizar la notificación en un plazo no superior a las 48 horas, consignando en dicha comunicación el código único europeo de la donación que establece el Real Decreto 1301/2006.

NOTIFICADOR:

Profesional sanitario que haya sospechado una probable reacción adversa a un medicamento y que lo haya comunicado a una unidad de farmacovigilancia.

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS (*PGR/RMP Risk Management Plan*):

Documento en el que el solicitante o titular de la autorización de comercialización especifica los riesgos importantes del medicamento, identificados o potenciales, y señala la información relevante de seguridad no disponible; establece un plan para la realización de las actividades de farmacovigilancia necesarias a fin de identificarlos, caracterizarlos o cuantificarlos; e incorpora, en caso necesario, un programa específico de prevención o minimización de riesgos, incluyendo las actividades de formación e información a profesionales y usuarios en el contexto de dicho plan y la evaluación de la efectividad de las medidas adoptadas.

(Art. 2 del RD 1344/2007 de Farmacovigilancia)

PRINCIPIO ACTIVO:

Toda materia, cualquiera que sea su origen – humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo- a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento.

(Art. 8 de la Ley 29/2006 y Art. 2 del RD 1345/2007)

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO (PNT/SOP Standard Operating Procedure):
Instrucciones escritas y detalladas para llevar a cabo una actividad específica.

PROFESIONAL SANITARIO:

En relación a la notificación de sospechas de reacciones adversas, profesional sanitario se define como persona con cualificación médica, como médicos, dentistas, farmacéuticos, enfermeros y forenses.

(Anexo Volumen 9 A.)

REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO (RAM/ADR Adverse Drug Reaction):

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. Este término incluye también las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por el uso fuera de las condiciones autorizadas y las causadas por errores de medicación.

(Art. 2 del RD 1344/2007 de Farmacovigilancia y Anexo Volumen 9 A)

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 del nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacciones adversas que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieran una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores. Asimismo, a efectos de su notificación, se tratarán como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

(Art. 2 del RD 1344/2007 de Farmacovigilancia, y Anexo Volumen 9 A)

REACCIÓN ADVERSA INESPERADA:

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

(Art. 2 del RD 1344/2007 de Farmacovigilancia y Anexo Volumen 9 A)

REACCIÓN ADVERSA REFERENCIADA:

Reacción adversa cuya naturaleza, gravedad, especificidad o consecuencias son coherentes con la información en la IBSP (CCS)

(Anexo Volumen 9 A)

REACCIÓN ADVERSA NO REFERENCIADA:

Reacción adversa no incluida específicamente como sospecha de acontecimiento adverso en la IBSP (CCS). Incluye reacciones adversas cuya naturaleza, gravedad, especificidad o consecuencias no son coherentes con la información en la IBSP. También incluye reacciones relacionadas farmacológicamente que se mencionan en la IBSP pero que no han ocurrido específicamente con el producto.

(Anexo Volumen 9 A)

REGISTRO ELECTRÓNICO:

Cualquier combinación de textos, gráficos, datos, audio, dibujos u otra información representada en formato digital que es creada, modificada, mantenida, archivada, recuperada o distribuida por un sistema informatizado.

RELACIÓN DE CAUSALIDAD

Se considerará que un acontecimiento adverso comunicado de forma espontánea por un profesional sanitario está relacionado con la administración de un medicamento, si se cumple cualquiera de estas situaciones:

- el profesional sanitario indica que hay una posibilidad razonable de que exista una relación causal entre el acontecimiento y el medicamento.
- el profesional sanitario no se ha pronunciado sobre la sospecha de relación de causalidad o ha expresado que ésta es desconocida.
- el TAC considera que la relación causal es, al menos, razonablemente posible.

Si el profesional sanitario ha indicado explícitamente que excluye una relación causal entre el medicamento y la reacción y además el TAC está de acuerdo con ello, no se deberá notificar el acontecimiento adverso como SRA.

(Vol 9 A, chapter I, section 4.1).

RESPONSABLE DE FARMACOVIGILANCIA (RFV):

El titular de la autorización de comercialización de un medicamento de uso humano deberá disponer en España, de manera permanente y continua, de una persona adecuadamente cualificada como responsable en materia de farmacovigilancia. El titular de la autorización de comercialización comunicará a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, así como a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma donde tenga su sede, el nombre de este responsable. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá un registro de estos responsables.

(Art. 9 del RD 1344/2007 de Farmacovigilancia)

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO (SEFV-H):

Estructura descentralizada, coordinada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que integra las actividades que las Administraciones sanitarias realizan de manera permanente y continuada para recoger, elaborar y, en su caso, procesar la información útil para la supervisión de medicamentos y, en particular, la información sobre reacciones adversas a los medicamentos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para evaluar la seguridad de los medicamentos.

(Art. 2 del RD 1344/2007 de Farmacovigilancia)

SISTEMA INFORMÁTICO:

Conjunto de elementos físicos (hardware) de un sistema informatizado.

SISTEMA INFORMATIZADO:

Conjunto de elementos físicos (hardware) y programas asociados (software) diseñados y ensamblados para realizar una o diversas actividades establecidas.

SOBREDOSIS:

Utilización de un medicamento a una dosis superior o con una frecuencia mayor a lo estipulado en su ficha técnica para una indicación o población determinada.

TITULAR DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN (TAC/MAH *Marketing Authorisation Holder*):

La persona física o jurídica responsable de la comercialización del medicamento, para el que ha obtenido la preceptiva autorización de comercialización por parte de la autoridad sanitaria competente.

(Art. 2 del RD 824/2010 de laboratorios farmacéuticos y Art. 2 del RD 1345/2007 sobre autorización, registro y condiciones de dispensación de medicamentos de uso humano)

TRAZABILIDAD:

Capacidad de reproducir el historial de un conjunto de datos, que incluye tanto el origen como sus operaciones.

USO COMPASIVO DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN:

Utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que no puedan formar parte de un ensayo clínico y que presenten enfermedades crónicas o gravemente debilitantes o aquellas que ponen en peligro su vida y para los que no existe una alternativa terapéutica disponible adecuada. El medicamento deberá de estar sujeto a un programa de investigación destinado a solicitar la autorización de comercialización o haber solicitado la autorización de comercialización.

(Art. 2 del RD 1015/2009 que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales)

USO DE MEDICAMENTOS EN CONDICIONES DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS:

El uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada.

(Art. 2 del RD 1015/2009 que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales)

VALIDACIÓN DE SISTEMAS INFORMATIZADOS:

Demostración documentada que un sistema informatizado es adecuado para el uso previsto.

DOCUMENTOS DE REFERENCIA

- ✓ Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios.
- ✓ Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud.
- ✓ Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- ✓ Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.
- ✓ Código tipo de Farmaindustria de protección de datos personales en el ámbito de la investigación clínica y de la farmacovigilancia.
- ✓ Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
- ✓ Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
- ✓ Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su Estatuto.
- ✓ Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.
- ✓ Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación.
- ✓ Real Decreto 1015/2009 que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
- ✓ Instrucciones para la Industria Farmacéutica sobre la transmisión electrónica de las SRA, versión 3 (12-12-07).
http://www.aemps.gob.es/oficinaVirtual/usoHum/farmacovig/docs/instruc_transmisionElec-dic07.pdf
- ✓ también existe una versión en inglés:
http://www.aemps.gob.es/oficinaVirtual/usoHum/farmacovig/docs/NI_XML_v2_Ingles.pdf)
- ✓ Instrucciones para la inclusión del triángulo amarillo en el material promocional de los medicamentos, 07-10-08:
http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/instrucciones-triangulo-Amarillo_07-octubre-2008.pdf
- ✓ Documentos con Preguntas y Respuestas (en la sección de Industria, en la página de Farmacovigilancia Humana)

<http://www.aemps.gob.es/industria/FV-Humana/home.htm>):

1. Sobre Informes Periódicos de Seguridad (IPS) ver 1.0 (26-03-08)
(<http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/FAQ-informes-Seguridad.pdf>)
2. Sobre transmisión electrónica de SRA. Doc ref: CCSEFVH/
FVICSR/PyR190508vers1.0
(<http://www.aemps.gob.es/oficinaVirtual/usoHum/farmacovig/transmi-electronica.htm#preguntas>)
3. Buenas Practicas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica
(http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/BPFV-indFarma_octubre-2008.pdf)

- ✓ Volume 9A- *Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* (Directrices Europeas de Farmacovigilancia para Medicamentos de Uso Humano (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9/index_en.htm))
- ✓ Reglamento (CE) N° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.