

**AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS**

**INSTRUCTIVO SOBRE CONTENIDOS DE  
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

## **1.-ASPECTOS LEGALES**

El folleto de información al profesional debe cumplir con lo señalado en los arts. 31º numeral 3, art. 199º letra c) y art. 210º del D.S. Nº 3/10 del Ministerio de Salud.

## **2.- CONSIDERACIONES GENERALES**

El folleto de información al profesional es la base para informar a los profesionales de la salud sobre el uso seguro y efectivo del medicamento. La presente guía corresponde a una adaptación del documento "*A Guideline on Summary of Product Characteristics*" de la Agencia Europea del Medicamento y establece las pautas básicas para una adecuada presentación del contenido de dicho documento. Los solicitantes deben mantener la integridad de cada sección del documento y sólo incluir información que sea específica a la sección pertinente. No obstante, algunos tópicos pueden requerir ser tratados en más de una sección, efectuando referencias cruzadas, cuando la naturaleza de la información así lo requiera.

## **3.- ASPECTOS ESPECÍFICOS A REVISAR**

### **3.1 Denominación**

La denominación debe incluir el nombre comercial o genérico, la forma farmacéutica y la potencia respectiva. Se debe tener en consideración lo señalado por el informe de metodología analítica y el acuerdo del acta de la Comisión de denominaciones, cuando corresponda.

### **3.2 Composición cuali-cuantitativa de principio(s) activo(s) y listado cualitativo de excipientes:**

#### **Declaración cualitativa**

Es aplicable tanto al o los principios activos y a los excipientes. El (los) principio(s) activo(s) deberá declararse por su DCI (INN), acompañada por su sal o hidrato cuando proceda. Si no existe el DCI, debe emplearse un nombre aceptado en alguna farmacopea reconocida en Chile. Si tampoco existe en farmacopea, debe señalarse su denominación científica completa. Las mismas consideraciones se aplican a los excipientes.

#### **Declaración cuantitativa**

La cantidad del (los) principio(s) activo(s) debe ser expresada por unidad de dosis (para inhaladores de dosis medida, por dosis liberada y / o por cada dosis medida), por unidad de volumen, o por unidad de peso.

#### **Sales e hidratos**

Cuando el (los) principio(s) activo(s) está en la forma de una sal o un hidrato, la composición cuantitativa debe ser expresada en términos de la masa (o de actividad biológica en unidades internacionales si corresponde) de la entidad activa (base, ácido o material anhidro), por ejemplo:

1 comprimido contiene:  
Toremifeno (como citrato) 60 mg

#### **Polvos orales para la solución o suspensión**

La cantidad debe ser indicada por dosis unitaria si el producto es una preparación de dosis única. En otros casos, debe ser expresada por volumen de dosis unitaria después de la reconstitución, por ejemplo:

Cada 5 mL de suspensión reconstituida contiene:

Amoxicilina 250 mg

#### **Parenterales con excepción de polvos para la reconstitución**

Para preparados parenterales de dosis única, se debe declarar la dosis total por presentación unitaria. Debe señalarse además la cantidad por mL y el volumen total.

Para preparados parenterales, donde se calcula la cantidad que ha de darse sobre la base del peso del paciente o la superficie del cuerpo u otra variable (uso parcial), la cantidad de (los) principio(s) activo(s) (s) debe ser indicado por mL. Debe señalarse además la cantidad por mL y el volumen total.

Para soluciones o emulsiones parenterales de gran volumen o dosis múltiple, la cantidad de principio(s) activo (s) debe ser indicada por 100 ó 1000 mL de solución, por ejemplo:

La excepción la constituyen las vacunas multidosis, que contienen 'n' dosis por envase. Dosis. En este caso, la potencia debe ser expresada por volumen de la dosis.

#### **Polvos para reconstitución antes de su administración por vía parenteral**

Cuando el producto es un polvo para ser reconstituido antes de la administración, la cantidad total de (los) principio(s) activo(s) en el envase debe señalarse sin incluir excesos o sobrelLENados, así como la cantidad por mL cuando se reconstituye.

#### **Concentrados**

La cantidad debe ser indicado como el contenido por mL en el concentrado y como el contenido total del (los) principio(s) activo(s). Debería también incluirse el contenido por mL cuando se diluye de acuerdo a lo recomendado, a menos que el concentrado sea para diluirse en un rango amplio de diferentes concentraciones finales.

#### **Parches transdérmicos**

Deben especificarse los siguientes datos: el contenido de (los) principio(s) activo(s) por parche, la dosis media entregada por unidad de tiempo, y el área de la superficie de liberación, por ejemplo:

"Cada parche de 10 cm<sup>2</sup> contiene 750 microgramos de estradiol, liberando un valor nominal de 25 microgramos de estradiol cada 24 horas".

### **Productos sólidos o semi-sólidos multidosis**

La cantidad de (los) principio(s) activo(s) debe ser declarado, siempre que sea posible, la dosis por unidad, de lo contrario por gramo, por 100 g o porcentaje, según corresponda.

### **Productos biológicos**

En el caso de las vacunas, debe indicarse el contenido de (los) principio(s) activo(s) por unidad de dosis (por ejemplo por 0,5 mL). Los adyuvantes, si existen, deben indicarse cualitativa y cuantitativamente.

En el caso de productos elaborados por tecnología de ADN recombinante, se debe señalar el tipo de células empleadas para su producción, incluyendo la expresión "producido en células XXX por tecnología de ADN recombinante".

### **3.2.- Indicaciones terapéuticas**

Deben establecerse en forma clara y concisa, señalando si su uso será en tratamiento, prevención o diagnóstico de la enfermedad. Cuando sea apropiado se debe definir la población objetivo, especialmente cuando existe restricción de la población de pacientes.

Pueden ser incluidas medidas adicionales relativas al uso del producto, que no están cubiertas apropiadamente en otras secciones, si se consideran relevantes, por ejemplo medidas dietéticas, cambios en el estilo de vida u otra terapia.

Cuando el producto se indica en un grupo de edad específico, como los niños y adolescentes, la indicación debe indicar el límite de edad, como por ejemplo: "X se indica en <niños> <adolescentes> desde la edad de X <meses> <años>".

### **3.4- Posología y Modo de Administración**

Debe comenzar con las condiciones o restricciones, especialmente de seguridad (Ej., sólo uso en establecimientos asistenciales, aplicar sólo por personal especializado, etc.)

La dosis debe especificarse para cada indicación, grupo etario, poblaciones especiales (Ej., pacientes pediátricos, pacientes ancianos, con insuficiencia renal o hepática u otras). Para un correcto uso o administración, se deben incluir instrucciones breves y precisas. Cuando sea necesario, se deben tener en consideración los siguientes aspectos:

- Dosis simple y diaria máxima recomendadas
- Necesidad de titular la dosis
- Duración del tratamiento y las restricciones sobre la duración y, si procede, la necesidad de una reducción progresiva, o recomendaciones sobre la suspensión del tratamiento.
- Procedimiento en caso de olvidar una dosis.
- Recomendaciones sobre medidas preventivas para evitar ciertas reacciones adversas
- Administración en relación a comidas, bebidas y otros medicamentos.

- Recomendaciones en relación al uso repetido, con información sobre el intervalo a ser considerado entre ciclos de tratamiento si corresponde.
- Interacciones que precisen ajustes específicos de dosis.

#### **Información adicional sobre poblaciones especiales**

En esta sección debería presentarse la información pertinente sobre poblaciones especiales, tales como insuficiencia renal / hepática, pacientes geriátricos o pediátricos.

##### ***Insuficiencia renal / hepática***

El ajuste de la dosis debe estar de acuerdo con los resultados de los estudios clínicos en insuficiencia renal o hepática según el caso.

##### ***Población pediátrica***

Debe señalarse la posología para cada subgrupo de esta población, especificando las dosis y frecuencia de administración en las unidades que correspondan (mg, mg/kg, mg/m<sup>2</sup>, etc.).

Se debe incluir si corresponde, la frase "No hay datos disponibles" o si existen otras formas farmacéuticas más adecuadas para este grupo etario "Existen otras formas farmacéuticas que pueden ser más apropiadas para esta población"

Si la o las indicaciones no se encuentran aprobadas en pediatría, se sugiere agregar alguno de los siguientes párrafos:

- No se recomienda para uso en niños <mayores/menores> de X años (especificar la edad), debido a <la falta de/insuficientes> datos en materia de seguridad y/o eficacia.
- La experiencia en niños es limitada. No hay experiencia en niños.
- Uso en niños - no hay ninguna indicación precisa para el uso de <Denominación> en los niños (cuando la indicación no es relevante o aplicable a este grupo etario).
- X está contraindicado en niños (referencia cruzada a la sección Contraindicaciones)

##### ***Forma de administración***

En este ítem se debe incluir cualquier precaución relacionada con la manipulación o administración del producto (no fraccionar, ingerir con un vaso con agua, etc.), instrucciones para reconstituir o preparar el producto. Las soluciones inyectables deben incluir la velocidad de administración, si es en bolo o en perfusión y deben señalar su período de eficacia una vez reconstituidas o diluidas.

### 3.5. Contraindicaciones

Deben incluirse en este párrafo todas las circunstancias en las que el medicamento no debe administrarse por razones de seguridad. Estas circunstancias incluyen entre otras, las enfermedades concomitantes, grupos etarios, embarazo, lactancia, condiciones de hipersensibilidad al fármaco o excipientes, y otros fármacos administrados en forma conjunta y deben ser claramente detalladas.

Sólo si el embarazo está estrictamente contraindicado, debe ser mencionado en esta sección y además en la sección 3.8 (Embarazo, fertilidad y lactancia). En otro caso debe mencionarse sólo en la sección 3.8.

### 3.6. Advertencias y Precauciones

El contenido exacto de esta sección será diferente para cada producto y las condiciones terapéuticas que se pretenden tratar. Sin embargo, se sugiere incluir los siguientes ítems:

- Información sobre los riesgos específicos del fármaco.
- Grupos de pacientes especiales, como ancianos y niños, que son propensos a experimentar reacciones adversas al medicamento (RAM), las que se producen en condiciones normales de uso, por ejemplo determinados grupos etarios, pacientes con insuficiencia renal, hepática, (incluyendo el grado de deterioro, tales como leve, moderada o severa) o insuficiencia cardíaca (incluyendo la clasificación de la NYHA).
- Las circunstancias donde todos los pacientes están en riesgo de una reacción adversa determinada, pero la incidencia o la severidad de la reacción es diferente en determinadas poblaciones.
- Las reacciones adversas severas a las que el médico debe estar alerta, las situaciones en las que éstas pueden ocurrir y las medidas que podrían ser requeridas, por ejemplo, reanimación de emergencia. Cuando una reacción adversa es particularmente severa y/o frecuente, esto podría ser enfatizado, presentándola al inicio de esta sección.
- Si hay riesgos particulares asociados con el inicio del tratamiento (por ejemplo, efectos de la primera dosis) o suspensión de éste (por ejemplo, rebote, síndrome de abstinencia), éstos deben ser mencionados en esta sección, junto con las medidas necesarias para la prevención.
- Debe quedar establecido, cualquier necesidad de un seguimiento clínico o de laboratorio específico. Si la reducción de la dosis se recomienda en tales circunstancias o condiciones, ella debería ser incluida en la sección 3.4 (Posología y forma de administración), y con referencias cruzadas a esta sección.

Las interacciones clínicamente relevantes que hacen no recomendable el uso de una determinada asociación de medicamentos, con una referencia cruzada a la sección 3.5. (Interacciones).

- Advertencias necesarias para excipientes o residuos del proceso de fabricación.
- Precauciones especiales que deberán adoptar las personas que manipulan y que administran productos inmunológicos y oncológicos, junto con todas las precauciones que debe tomar el paciente.
- Cuando corresponda, la interacción específica con pruebas biológicas, por ejemplo, Test de Coombs y beta-lactámicos.
- Toda advertencia o precaución señalada en resoluciones genéricas que sean aplicables al (los) principio(s) activo(s)
- Cualquier riesgo asociado a la administración del producto por una vía no adecuada y su manejo.
- Advertencias o precauciones específicas en el grupo pediátrico, deben incluirse en un párrafo aparte.

Las advertencias y precauciones con respecto al embarazo y la lactancia, la capacidad para conducir y utilizar máquinas, y otros aspectos de las interacciones deben ser tratados en las secciones 3.7 (Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción), 3.8 (Embarazo, fertilidad y lactancia) y 3.9 (Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias), respectivamente.

### **3.7. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En esta sección se debe proporcionar información sobre el potencial de interacciones clínicamente relevantes sobre la base de las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas en estudios in vivo del medicamento, con un especial énfasis en las que tienen como consecuencia una recomendación específica sobre el uso del medicamento.

Deben incluirse en primer lugar aquellas Interacciones, que afectan el uso del medicamento, y a continuación aquéllas que afectan al tratamiento concomitante.

Las interacciones mencionadas en otras secciones de la Ficha Técnica deberían describirse en esta sección, con referencias cruzadas a otras secciones.

Deben incluirse en primer lugar las combinaciones contraindicadas, a continuación las que no se recomiendan y finalmente las restantes.

Incluir aquellas interacciones que requieren un ajuste de dosis, como las que provocan cambios en los niveles plasmáticos y área bajo la curva del medicamento o sus metabolitos activos, con referencias cruzadas a las secciones 3.4 (Posología y forma de administración) y 3.6 (Advertencias y precauciones). Si el mecanismo de la interacción es conocido se debe incluir.

Se deben incluir interacciones no estudiadas in vivo que se traducen en un cambio en el uso del medicamento, que han sido extrapoladas a partir de los estudios in vitro o que se desprendan de otras situaciones u otros estudios, con referencias cruzadas a las secciones 3.4 (Posología y forma de administración) y 3.6 (Advertencias y precauciones).

En esta sección se debe mencionar la duración de la interacción cuando se interrumpe el uso de un medicamento con una interacción clínicamente importante (por ejemplo, inhibidores o inductores enzimáticos), puede ser necesario un ajuste de dosis. También debe ser mencionada la eventual necesidad de un período de lavado (*washout*), cuando se utilizan los medicamentos consecutivamente. También se debe mencionar la información sobre otras interacciones pertinentes, tales como con plantas medicinales, alimentos o sustancias farmacológicamente activas, las que no se utilicen para fines médicos. También deberían mencionarse los efectos farmacodinámicos donde hay una posibilidad de una potenciación clínicamente relevante o un efecto aditivo perjudicial. Los resultados que demuestran una ausencia de interacción sólo deben ser mencionados aquí, si estos son de interés probablemente importante para el prescriptor.

Si no hay estudios de interacciones, esto debe quedar claramente establecido.

#### **Información adicional sobre poblaciones especiales**

Debe informarse en este acápite si hay grupos de pacientes en los que el impacto de una interacción es más severa, o la magnitud de la interacción que se espera que sea mayor, por ejemplo, los pacientes con función renal disminuida (en el caso que haya excreción renal simultánea), los pacientes pediátricos, ancianos, etc.,

Si el medicamento está indicado en niños y los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos, esta información se debe dar junto con recomendaciones sobre el uso concomitante.

#### **Población pediátrica**

Si existen interacciones que son específicos para los niños, esta información se podría dar bajo un subtítulo "Pacientes pediátricos". Los efectos generales de un medicamento sobre las enzimas son, probablemente, los mismos en adultos y niños. Sin embargo, la exposición resultante y las consecuencias clínicas de una interacción farmacocinética pueden variar entre adultos y niños. Por lo tanto, si los estudios de interacción se han realizado en adultos, debe incluirse la siguiente frase «Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos» si se considera pertinente para el prescriptor. Esto es especialmente importante si se han hecho recomendaciones de dosis específicas. Lo mismo es aplicable para las interacciones farmacodinámicas.

En los casos en que existe una interacción clínicamente relevante con los alimentos debería tenerse especial consideración si ella puede ser relevante en niños (especialmente en recién nacidos y lactantes), cuya dieta puede ser totalmente diferente a los adultos.

Debe quedar claramente establecido, si no hay estudios de interacciones realizados en la población pediátrica.

### **3.8. Embarazo, fertilidad y lactancia**

Se debe incluir toda la información que permita prevenir los efectos indeseables en los grupos de pacientes que se encuentran en los estados señalados.

La contraindicación en el embarazo debe ser apoyada por datos en humanos (teratogenicidad o fetotoxicidad) o por sólidos datos no clínicos. Cuando existe una contraindicación en el embarazo o en la lactancia, debe ser incluido en la sección 3.5 (Contraindicaciones).

Deben mencionarse los siguientes ítems:

#### **Mujeres en edad fértil / Anticoncepción**

Deben darse recomendaciones sobre el uso del medicamento en mujeres en edad fértil incluyendo si es pertinente, la prueba de embarazo y anticoncepción. Cuando es necesario un método anticonceptivo eficaz para la paciente o su pareja durante el tratamiento y durante un período definido después de terminar el tratamiento, deberá incluirse el fundamento.

#### **Embarazo**

1) Respecto a datos no clínicos

- Solamente deben incluirse las conclusiones de los estudios reproductivos. Datos adicionales al respecto se deben incluir en la sección Datos de Seguridad Preclínica.
- Las conclusiones de estudios no clínicos de toxicidad no deberían incluirse si se sabe que el producto es teratogénico o si se sabe que es seguro en seres humanos.

2) Respecto a datos clínicos

- Incluir información completa sobre efectos adversos relevantes reportados en embrión, feto, neonato y mujeres embarazadas si corresponde. Puede especificarse la frecuencia de tales eventos (p. ej. frecuencia de defectos de nacimiento) si se dispone de ellos.
- Especificar el alcance de la experiencia en seres humanos si no se ha reportado efectos adversos en el embarazo (sin datos, datos limitados)

En consecuencia, este párrafo debe incluir:

- a) Datos clínicos de embarazo en humanos con su frecuencia si corresponde.
- b) Conclusiones de estudios de desarrollo, que son relevantes para la evaluación del riesgo, que están asociados con la exposición durante el embarazo. Sólo los efectos de malformaciones, fetotóxicos y neonatal deben ser mencionadas en este párrafo. Más detalles deben ser incluidos en la sección 3.15 (Datos de seguridad pre-clínica) cuando sea apropiado.

- c) Recomendaciones sobre el uso del medicamento durante los diferentes períodos de la gestación.
- d) Recomendaciones para el manejo de la exposición durante el embarazo cuando sea apropiado (incluida la vigilancia específica pertinente, tales como ecografía fetal, vigilancia específica biológica o clínica del recién nacido).

#### **Lactancia**

Se deben mencionar los datos clínicos deben ser mencionados, incluidas las conclusiones de los estudios sobre la excreción del principio activo y / o de su(s) metabolito(s) en la leche humana (excreción positiva o negativa, proporción leche/plasma). Más detalles deben ser incluidos en la sección 3.14 (Propiedades farmacocinéticas). Debe incluirse la información sobre eventos adversos en los neonatos lactantes si están disponibles.

Deben darse recomendaciones para detener o continuar la lactancia materna y / o para detener o continuar el tratamiento en caso de que se recomiende un tratamiento o interrumpir la lactancia materna, la razón debe ser proporcionada.

Las conclusiones de estudios en animales sobre la excreción del principio activo y / o de su(s) metabolito(s) en la leche deben señalarse sólo si no se dispone de datos en seres humanos.

#### **Fertilidad**

No se incluirá párrafo sobre la fertilidad, si no hay datos de fertilidad (humana o no clínicos) disponibles.

Se debe incluir la información más importante sobre los posibles efectos del medicamento sobre la fertilidad masculina y femenina.

Este párrafo debe incluir:

- a) Los datos clínicos si están disponibles.
- b) Las conclusiones pertinentes de los estudios no clínicos de toxicidad si están disponibles. Más detalles deben ser incluidos en la sección Seguridad Preclínica.
- c) Recomendaciones para el uso del medicamento cuando está planeado el embarazo, y la fertilidad puede verse afectada por el tratamiento.

Si es necesario, se pueden incluir referencias cruzadas en la sección 3.5 (Contraindicaciones) cuando corresponda.

### **3.9. Efectos sobre la habilidad para conducir o manejar maquinaria pesada**

Sobre la base del perfil farmacodinámico, las reacciones adversas reportadas y / o estudios específicos sobre una población objetivo relevante, establecer la capacidad para conducir o utilizar máquinas, especificar si el medicamento tiene a) nula o

insignificante influencia b) un efecto pequeño o moderado influencia o c) mayor influencia en estas habilidades. No es del caso mencionar los efectos de la enfermedad en sí misma sobre estas habilidades.

Para las situaciones b) y c), deben ser mencionadas las advertencias y precauciones especiales que correspondan.

### **3.10 Reacciones adversas**

En esta sección se debe proporcionar información completa sobre la base de todas las reacciones adversas reportadas en los ensayos clínicos, estudios post-comercialización o notificaciones espontáneas para las cuales una relación causal entre el medicamento y el evento adverso es al menos una posibilidad razonable, después de una evaluación rigurosa, basada por ejemplo, en su incidencia comparativa en los ensayos clínicos o en hallazgos de estudios epidemiológicos y/o sobre la evaluación de causalidad de reportes de casos individuales. Los eventos adversos, sin al menos una sospecha de relación causal, no deben incluirse.

Es importante que toda la sección, se redacte en un lenguaje conciso y específico y que no incluya información como por ejemplo, reclamaciones relativas a la ausencia de reacciones adversas específicas, o declaraciones de orden general de buena tolerabilidad, tales como "bien tolerado", "las reacciones adversas son generalmente raras", etc. . Las declaraciones sobre la falta de pruebas de una asociación causal no son útiles y no deben ser incluidas.

Con el fin de proporcionar información clara y accesible con facilidad, debe ser estructurada de acuerdo a las siguientes recomendaciones:

- a) Resumen del perfil de seguridad
- b) Tabla de reacciones adversas
- c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas
- d) Población pediátrica (si corresponde)
- e) Otras poblaciones especiales (si corresponde)

a) El resumen del perfil de seguridad debe suministrar información sobre las reacciones adversas más severas y/o más frecuentes.

Si existe la información, puede ser útil indicar el momento en que ocurren las reacciones adversas. Por ejemplo, con el fin de prevenir una discontinuación temprana de un tratamiento, puede ser importante informar sobre reacciones adversas no severas que son frecuentes al inicio del tratamiento pero que pueden desaparecer posteriormente. Otro ejemplo puede ser informar sobre reacciones adversas asociadas con uso a largo plazo. La frecuencia de las reacciones adversas debe ser señalada con la mayor exactitud posible. La información debe ser consistente con la tabla de reacciones adversas. Si en la sección Precauciones y Advertencias se proponen medidas relevantes de minimización de riesgo se debe hacer referencia cruzada a dicha sección.

A continuación se señalan ejemplos aceptables de resumen de perfil de seguridad.

"Aproximadamente el 15% de los pacientes pueden experimentar reacciones adversas. Se trata principalmente dependiente de la dosis y debido a los efectos farmacológicos del medicamento".

«Las reacciones adversas son poco frecuentes (<1/1, 000). Al comienzo de la terapia puede presentarse dolor epigástrico, náuseas, diarrea, dolor de cabeza o vértigo; estas reacciones suelen ser leves y desaparecen a los pocos días, incluso si se continúa el tratamiento".

"Las reacciones adversas más comúnmente notificadas son mareos y dolor de cabeza, las que ocurren en aproximadamente el 6% de los pacientes."

"Aproximadamente el 30% de los pacientes tratados experimentan reacciones adversas: por lo general ocurren dentro de los primeros tres meses después del inicio del tratamiento. Reacciones adversas relacionadas con la dosis, como por ejemplo trastornos gastrointestinales y dolor de cabeza, pueden ser aliviadas reduciendo la dosis".

"Al principio del tratamiento, se puede producir dolor epigástrico, náuseas, diarrea, dolor de cabeza o vértigo, estas reacciones por lo general desaparecen en unos pocos días, incluso si el tratamiento es continuo. Las reacciones adversas más comúnmente notificadas durante el tratamiento son mareos y dolor de cabeza, las que ocurren en aproximadamente el 6% de los pacientes. Puede ocurrir raramente daño hepático severo y agranulocitosis (menos de 1 caso por cada 1.000 pacientes) ".

b) Una tabla única debe incluir todas las reacciones adversas con su respectiva categoría de frecuencia. Las descripciones de reacciones adversas deben basarse en la representación más adecuada dentro de la terminología MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia, señalando primero las reacciones más frecuentes, utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1, 000$  a  $\leq 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10, 000$  a  $\leq 1/1, 000$ ) y muy raras ( $\leq 1/10, 000$ )

En casos excepcionales, si no es posible estimar una frecuencia de los datos disponibles, puede agregarse una categoría adicional, usando la expresión "Frecuencia desconocida".

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Esta sección debería incluir información de caracterización de reacciones adversas que puede ser útil para prevenir, evaluar o manejar la aparición de una reacción adversa en la práctica clínica.

Se debe incluir información que caracteriza reacciones individuales severas y/o de frecuente ocurrencia o aquellos reportes de casos particularmente severos. La información debe incluir frecuencia y describir por ejemplo reversibilidad, tiempo de inicio, severidad, duración, mecanismo de la reacción (si es de relevancia clínica), relación con la dosis, relación con la exposición a factores de riesgo. En la sección 3.6 (Advertencias y Precauciones) y con referencia cruzada a esta sección deben mencionarse las medidas o acciones a ejecutarse para evitar reacciones adversas específicas en caso de aparición de ellas.

Se puede incluir información sobre aparición de reacciones de privación con referencia cruzada a la sección 3.4 (Posología y modo de administración), en caso de necesidad de reducir progresivamente la dosis o recomendar la discontinuación del producto.

Si es necesario, debería informarse sobre cualquier diferencia entre distintas formas farmacéuticas y sus respectivas RAM

También debe informarse de las reacciones adversas derivadas directamente de una interacción, efectuando una referencia cruzada a la sección 3.7 (Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Incluir también reacciones adversas de muy baja frecuencia o con retraso en la aparición de los síntomas que pueden no haberse observado en relación con el producto, pero que se consideran relacionadas con la misma clase terapéutica, química o farmacológica. Debe resaltarse el hecho que es un atributo de la clase.

Debe señalarse cualquier reacción adversa específica de los excipientes o residuos del proceso de fabricación.

#### **Información adicional sobre poblaciones especiales**

Se puede incluir información específica sobre cualquier diferencia clínica relevante (en naturaleza, frecuencia, severidad o reversibilidad de RAM, o necesidad de monitoreo) específicamente observada en otras poblaciones especiales tales como pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, pacientes con insuficiencia hepática, enfermedades concomitantes o presencia de un genotipo específico. Pueden efectuarse referencias cruzadas a las secciones 3.5 (Contraindicaciones) o 3.6 (Advertencias y Precauciones) si corresponde.

#### **Población pediátrica**

Siempre se debe incluir una subsección específica al respecto (a menos que se considere irrelevante).

Debe describirse la extensión y perfil etario de la base de datos de seguridad disponible. Si se observa un perfil de seguridad similar tanto en niños como en adultos se puede señalar con la frase: "La frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas <son/se

espera que sean las mismas que en adultos". Del mismo modo, es apropiado informar cuando los perfiles de seguridad en los distintos subgrupos pediátricos son similares o no.

### 3.11 Sobredosis

Describir los síntomas y signos agudos y potenciales secuelas de los diferentes niveles de dosis del medicamento sobre la base de errores en la dispensación y reportes de intentos de suicidio por parte de los pacientes.

Describir la administración de una sobredosis en el hombre, por ejemplo, en relación a los agonistas y antagonistas específicos o métodos para aumentar la eliminación del medicamento, por ejemplo diálisis.

#### **Información adicional sobre poblaciones especiales**

Describir la información específica observada en otras poblaciones especiales, tales como pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, pacientes con insuficiencia hepática, enfermedades concomitantes, etc.

#### **Población pediátrica**

Si hay consideraciones específicas al respecto en el ámbito pediátrico, debe haber un sub-sección titulada los pacientes pediátricos.

Podría ser útil contar con una mención específica para aquellos medicamentos que pueden causar una intoxicación mortal en un grupo de riesgo especial de los niños pequeños (por ejemplo, niños que pesan menos de 10 kg), si sólo se ingiere un único comprimido. Este es un grupo limitado de medicamentos, que deben mantenerse con un resguardo adicional.

### 3.12 Propiedades Farmacológicas

Normalmente se debe mencionar la información que es relevante para el prescriptor y otros profesionales de la salud, teniendo en cuenta la indicación (es) terapéutica(s) aprobada (s) y las posibles reacciones adversas a los medicamentos. Las declaraciones deberán ser breves y precisas.

### 3.13 Propiedades Farmacodinámicas

Describir:

- Grupo farmacoterapéutico (código ATC). Si el código ATC todavía no está disponible, debe ser mencionado como "sin asignación".
- Mecanismo de acción (si se conoce)
- Efectos farmacodinámicos.
- Seguridad y Eficacia clínica

Puede ser apropiado, proporcionar información limitada, relevante para el prescriptor, tal como los principales resultados (estadística y clínicamente relevantes) con respecto a los *endpoints* especificados previamente o los resultados de los ensayos clínicos más importantes, que arrojan las principales características de la población de pacientes incluida. Esta información sobre los ensayos clínicos debe ser concisa, clara, pertinente y equilibrada y resumir la evidencia a partir de los estudios pertinentes que apoyan a la indicación.

### 3.14 Propiedades farmacocinéticas

Describir en esta sección las propiedades farmacocinéticas del (los) principio(s) activo(s), que sean relevantes para la dosis indicada, la potencia y la forma farmacéutica comercializada. Si éstas no están disponibles, se pueden incorporar alternativamente los resultados obtenidos con otras vías de administración, otras formas farmacéuticas o dosis.

Los parámetros farmacocinéticos básicos primarios, por ejemplo, la biodisponibilidad, el aclaramiento y la vida media, se deben expresar como valores promedio con una medida de la variabilidad.

Los aspectos farmacocinéticos que podrían ser incluidos en esta sección, cuando sea pertinente, se señalan a continuación:

a) Introducción general, información sobre si el medicamento es una pro-droga o si existen metabolitos activos, quiralidad, solubilidad, etc.

b) Características generales del (los) principio(s) activo(s) después de la administración de la formulación del medicamento comercializado

- **Absorción:** Si es completa o incompleta; biodisponibilidad absoluta y / o relativa; efecto de primer paso, T<sub>max</sub>, la influencia de los alimentos, la biodisponibilidad sistémica en caso de productos medicinales de aplicación local.
- **Distribución:** Unión a proteínas plasmáticas, volumen de distribución, concentraciones en tejido y / o plasma, marcada conducta multi-compartimental.
- **Biotransformación:** grado de metabolismo; cuáles son los metabolitos; actividad de los metabolitos; enzimas implicadas en el metabolismo; sitio de metabolización; resultados de estudios de interacción *in vitro* que indiquen si el nuevo compuesto puede inducir o inhibir las enzimas metabólicas.
- **Eliminación:** vida media de eliminación, el aclaramiento total; la variabilidad inter y / o intra-sujeto-en relación a aclaramiento total; vías de excreción del principio activo inalterado y sus metabolitos.

- **Linealidad / no linealidad:** linealidad / no linealidad de la farmacocinética del nuevo compuesto con respecto a la dosis y / o tiempo, y si la farmacocinética no es lineal con respecto a la dosis y / o el tiempo, debe señalarse la razón subyacente por la cual presenta no-linealidad.

c). Características de los pacientes

Las variaciones con respecto a factores como la edad, el sexo, el tabaquismo, el metabolismo polimórfico y situaciones patológicas concomitantes como la insuficiencia renal, insuficiencia hepática, incluyendo el grado de deterioro. Si se considera clínicamente relevante esta influencia sobre la farmacocinética, debe ser descrita en términos cuantitativos (de referencia cruzada a Posología y método de administración, cuando corresponda).

d). Relación Farmacocinética / farmacodinámica

- Relación entre la dosis / concentración / parámetro farmacocinético y el efecto (ya sea un *endpoint* verdadero, *endpoint* validado sustituto o un efecto secundario).
- Contribución (si existe) del (los) metabolito(s) para el efecto.

### 3.15 Datos de seguridad pre-clínica

Deberá proporcionarse información sobre los hallazgos en las pruebas preclínicas que podrían ser de relevancia para el prescriptor.

Los resultados de los ensayos preclínicos se deben describir en frases breves y cualitativas, como se indica en los siguientes ejemplos:

- Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología, de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva.
- En los estudios preclínicos se observaron efectos solamente en casos de exposiciones bastante superiores a la exposición máxima en seres humanos indicando poca relevancia para el uso clínico.

Deben incluirse las conclusiones sobre evaluación del riesgo ambiental del producto cuando corresponda, con referencia a la sección **Precauciones especiales de eliminación de un producto medicinal , o los residuos derivados del medicamento y otras manipulaciones del producto.**

### 3.16. Lista de excipientes

Los excipientes deben ser identificados por su DCI recomendado, si existe, acompañado de la sal o hidrato cuando proceda o por su denominación en Farmacopea. Si un

excipiente no tiene denominación común internacional o en Farmacopea, debe ser descrito por su nombre común habitual. No deben señalarse las referencias a la calidad de la farmacopea.

Los ingredientes en mezclas de excipientes deben aparecer de forma individual. En los casos en que se desconozca la composición completa de un sabor o fragancia podrá ser declarada en términos generales (por ejemplo, "sabor a naranja", "aroma cítrico"). Sin embargo, cualquier componente conocido, o que tenga una acción o efecto determinado, debe ser incluido.

Los ingredientes que pueden o no añadirse para el ajuste del pH, deben ser seguidos por la frase (entre paréntesis) "para el ajuste de pH".

Denominaciones generales o nombres descriptivos como por ejemplo "tinta de impresión", no deben ser utilizados en lugar del nombre común de un ingrediente o de una mezcla de ingredientes, pero pueden ser utilizados en conjunción con el (los) nombre(s) del (los) ingrediente (s), siempre y cuando esté claro cuáles ingredientes se describen por dicho nombre.

Para evitar confusiones con los excipientes no modificados, deben declararse los excipientes químicamente modificados, por ejemplo "Almidón pregelatinizado".

Para mayor claridad, se recomienda que cada excipiente sea incluido en una línea separada. Puede ser útil detallar los excipientes de acuerdo con las diferentes partes que componen la forma farmacéutica, por ejemplo, núcleo o recubrimiento del comprimido, contenido o cuerpo de la cápsula, etc. Para los productos que se presentan en más de un envase o en envases de doble cámara, los excipientes deben ser detallados por envase o por cámara.

### 3.17 Incompatibilidades

Deberá indicarse la información sobre incompatibilidades físicas y químicas del medicamento con otros productos con los que es probable que se mezcle o se co-administre. Esto es particularmente importante para los medicamentos a ser reconstituidos y / o diluidos antes de su administración parenteral. Los problemas significativos de interacción deben ser declarados, por ejemplo, adsorción de los productos o componentes del producto a las jeringas, recipientes parenterales de gran volumen, mangueras, equipos de administración, etc .

Las declaraciones relativas a la **compatibilidad** del producto con otros medicamentos o productos no deben incluirse en esta sección, pero sí en la sección Precauciones especiales de eliminación de un producto medicinal, o los residuos derivados del medicamento y otras manipulaciones del producto. Las declaraciones relativas a las incompatibilidades farmacológicas con los alimentos deberán incluirse en la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Para algunas formas farmacéuticas, por ejemplo parenterales, incluir según corresponda, alguna de las siguientes frases:

- "En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos".
- "Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección **Precauciones especiales de eliminación de un producto medicinal, o los residuos derivados del medicamento y otras manipulaciones del producto.**

### **3.18. Período de Eficacia**

El período de eficacia se debe asignar al medicamento tanto en su envase original para la venta así como para el medicamento diluido o reconstituido o después de ser abierto, si procede.

El periodo de eficacia debe estar claramente expresado en una unidad de tiempo apropiada.

### **3.19 Precauciones de almacenamiento**

Para el almacenamiento de productos estériles que se han abierto, diluido o reconstituido, se debe hacer referencia cruzada a la sección Periodo de eficacia.

Tener en cuenta que si se requiere una advertencia de almacenamiento específico, debe ser coherente entre el folleto de información al profesional, folleto de información al paciente y rótulos.