|  |
| --- |
| **MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA**  **(BPFV)** |

**ÍNDICE**

1. **FINALIDAD 3**
2. **OBJETIVOS 3**
3. **ÁMBITO DE APLICACIÓN 3**
4. **GENERALIDADES 3**

4.1 LISTADO DE ACRÓNIMOS 3

4.2. DEFINICIONES 4

1. **CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS 15**

5.1. FARMACIAS, PROGRAMAS DE SALUD PÚBLICA E INSTITUCIONES

PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD DE LOS SUBSECTORES

PÚBLICOS, PRIVADOS O MIXTOS, DE SEGUROS DE SALUD Y DE LAS Y

OTRAS ENTIDADES RELACIONADAS. 15

* + 1. SISTEMA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD 15
    2. INFRAESTRUCTURA Y EQUIPAMIENTO 16
    3. PERSONAL 17
    4. PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDARIZADOS 18
    5. GESTIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES

ADVERSAS 19

* + 1. ARCHIVO 20
    2. CONTRATOS 21

5.2. TITULARES DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS 23

* + 1. SISTEMA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD 23
    2. INFRAESTRUCTURA Y EQUIPAMIENTO 24
    3. PERSONAL 24
    4. PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTÁNDAR 28
    5. GESTIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES

ADVERSAS 30

* + 1. PLANES DE GESTIÓN DE RIESGOS 35
    2. INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD 38
    3. ESTUDIOS POST AUTORIZACIÓN 40
    4. ARCHIVO 41
    5. CONTRATOS 42

**ANEXO A 44**

ELABORACIÓN DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS 44

**ANEXO B 65**

ELABORACIÓN DE LOS INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD 65

# I. FINALIDAD

La finalidad del presente Manual es facilitar el desarrollo de un Sistema de Farmacovigilancia, así como su mejoramiento y fortalecimiento, y promover la adopción de buenas prácticas para contribuir al uso seguro de medicamentos, mediante la aplicación de procedimientos operativos y prácticas establecidas, los cuales permitirán garantizar la autenticidad y calidad de los datos de seguridad para la evaluación continua de los riesgos asociados a los medicamentos.

# II. OBJETIVOS

**2.1.** Establecer los criterios técnicos y metodológicos para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

**2.2.** Promover el uso de criterios uniformes en para la evaluación de las notificaciones y la generación de señales de farmacovigilancia.

# III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

El presente Manual es de aplicación a nivel nacional en las farmacias, programas de Salud Pública e Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud de los subsectores públicos, privados o mixtos, de seguros de salud y otras entidades relacionadas, como así también para las empresas Titulares de Registros Sanitarios de medicamentos.

# IV. GENERALIDADES

## 4.1 LISTADO DE ACRÓNIMOS

BPF: Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

CNFV: Centro Nacional de Farmacovigilancia.

DINAVISA: Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

ESAVI: Evento Supuestamente Atribuible a la Vacunación e

Inmunización.

IBD: International Birth Date (Fecha internacional de nacimiento).

IPS: Informe Periódico de Seguridad.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| OMS: | Organización Mundial de la Salud. |  |  |  |
| OPS: | Organización Panamericana de la Salud. |  |  |  |
| POE: | Procedimiento Operativo Estándar |  |  |  |
| PGR: | Plan de Gestión de Riesgos. |  |  |  |
| PSUR: | Periodic Safety Update Report |  |  |  |
| PT: | Preferred Term (TP, término preferido) |  |  |  |
| PBRER: | Periodic Benefit Risk Evaluation Report. |  |  |  |
| RAM: | Reacción Adversa a Medicamentos. |  |  |  |
| RFV: | Responsable de Farmacovigilancia. |  |  |  |
| SNFV: | Sistema Nacional de Farmacovigilancia. |  |  |  |
| SOC:  Sistemas) | System Organ Class (COS, Clasificación | por | Órganos | y |
| UMC: | Uppsala Monitoring Centre. |  |  |  |

## 4.2. DEFINICIONES

1. **Abuso de un medicamento:** uso excesivo y voluntario, persistente o esporádico, que puede ser causa de efectos nocivos físicos o psicológicos.
2. **Actividad de minimización de riesgo o medidas de minimización de riesgos:** conjunto de actividades realizadas para prevenir o reducir la aparición de reacciones adversas asociadas a la exposición a un medicamento, o a reducir su gravedad o impacto en el paciente en caso de que se produzca una reacción adversa.
3. **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 operativos estándar del establecimiento, las buenas prácticas de farmacovigilancia y la normativa vigente.
4. **Autoridad Reguladora Nacional de Referencia:** Autoridad Nacional Reguladora competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos.
5. **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.
6. **Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia (VigiFlow):** sistema de administración de reportes en línea de reacciones adversas a medicamentos y eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización, es un programa que funciona como base de datos nacional de farmacovigilancia que permite la recolección, el procesamiento y el análisis de los mismos.
7. **Buenas Prácticas de Farmacovigilancia:** conjunto de normas destinadas a garantizar 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 en general; la confidencialidad de las informaciones relativas a la identidad de las personas que hayan presentado o notificado las reacciones adversas; y el uso de criterios uniformes en la gestión de la información de farmacovigilancia.
8. **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 que permite determinar una categoría de causalidad.
9. **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.
10. **Descripción de 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 técnica del TRS.
11. **Día cero:** a efectos de notificación de RAM graves se considerará día 0 la fecha en la que el TRS o en la que cualquier empresa vinculada a él por acuerdos de farmacovigilancia, sean conocedores de un caso del que se tenga la mínima información siguiente:
    * Paciente identificable (iniciales, edad o sexo).
    * Medicamento, al menos uno sospechoso.
    * Reacción adversa, al menos una reacción adversa grave.
    * Notificador identificable (nombre o iniciales, profesión, lugar de trabajo, datos de contacto).
12. **Denominación Común Internacional** (DCI): Nombre común para los medicamentos recomendado por la Organización Mundial de la Salud con el objeto de lograr su identificación internacional.
13. **Documentación fuente:** todo documento original en relación con un informe de farmacovigilancia, especialmente:
    * Informe de conversación telefónica, una nota interna procedente de un visitador médico, entre otros.
    * Ficha de notificación de sospecha de reacción adversa a medicamento (completada por una persona encargada de farmacovigilancia), resultados de pruebas complementarias o altas hospitalarias.
    * Correos electrónicos (inicial, seguimiento, final).
    * Listados informáticos relacionados con el informe (noticias, resúmenes, tablas).
14. **E2B:** formato de envío estandarizado para la transmisión de Reportes de Seguridad de Casos Individuales o Individual Case Safety Reports (ICSR) de la ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use).
15. **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
16. **Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización (ESAVI):** se definen como cualquier ocurrencia médica (cualquier signo desfavorable o involuntario, hallazgo de laboratorio anormal, síntoma o enfermedad) que sigue a la inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el uso de una vacuna, es decir, se trata de una sospecha que debe ser investigada y aplicar una metodología de análisis de casos para establecer si existe la posible relación causal con la vacuna. Los ESAVI se clasifican de la siguiente manera:
    * **Reacción relacionada a la vacuna:** ESAVI causado o precipitado por una vacuna debido a una o más de las propiedades inherentes de la vacuna.
    * **Reacción relacionada a un defecto en la calidad de la vacuna:** ESAVI causado o precipitado por un defecto en la calidad del producto de la vacuna, incluido su dispositivo de administración según lo provisto por el fabricante.
    * **Reacción relacionada a un error de inmunización:** ESAVI causado por una manipulación, prescripción o administración inadecuada de la vacuna y es de naturaleza prevenible.
    * **Reacción relacionada a la ansiedad por la inmunización:** ESAVI que surge de la ansiedad respecto al acto de vacunación en sí.
    * **Evento coincidente:** ESAVI causado por un evento que no está relacionado con la vacuna, con una patología base del paciente, u otra causa alternativa
17. **Factor de riesgo:** característica congénita, hereditaria o derivada de una exposición o del hábito de vida que se asocia a la aparición de una enfermedad. Condiciones sociales, económicas o biológicas, conductas o ambientes que estén asociados con un aumento de la susceptibilidad a una enfermedad específica, una salud deficiente o lesiones que lo causan.
18. **Falta de eficacia:** falla inesperada de un medicamento para producir el efecto deseado, según lo determinado por la investigación científica previa.
19. **Farmacovigilancia activa:** método de la farmacovigilancia que consiste en la aplicación de procedimientos basados en la recolección sistemática y detallada de datos sobre los efectos perjudiciales que pueden suponerse inducidos por medicamentos en determinados grupos de población.
20. **Farmacovigilancia intensiva:** método de la farmacovigilancia que consiste en obtener información de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos de manera sistemática, de calidad y completa, caracterizada por su elevada sensibilidad y fiabilidad; especialmente cuando se necesita determinar la frecuencia de reacciones adversas e identificar factores predisponentes y patrones de uso de medicamentos, entre otros.
21. **Farmacovigilancia pasiva:** se refiere a la recolección de reportes espontáneos, basándose en la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, realizadas por un profesional de la salud, la industria farmacéutica, los pacientes o consumidores.
22. **Fecha Internacional de Nacimiento (IBD siglas en inglés, International Birth Date):** esta fecha corresponde a la primera autorización de comercialización de la molécula, concedida a cualquier compañía farmacéutica, en cualquier país del mundo.
23. **Ficha de notificación:** formulario para el reporte de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.
24. **Información mínima de un reporte de reacción adversa a medicamento:** la información mínima que debe constar en el formulario de recolección de datos es: notificador, paciente, medicamento y reacción.
25. **Información faltante:** información de seguridad de un medicamento que no está disponible en el momento de la presentación de un Plan de Gestión de Riesgo y que representa una limitación de la seguridad del medicamento.
26. **Informe Periódico de Seguridad (IPS)**: conjunto de información de seguridad del medicamento a nivel nacional e internacional. El mismo representa la experiencia a nivel mundial del producto en momentos específicos después de la autorización de la comercialización del medicamento con la finalidad de: reportar toda nueva información de seguridad de fuentes apropiadas, relacionar estos datos con la exposición del paciente, resumir el estado de la autorización en diferentes países y cualquier variación relacionada con la seguridad, crear periódicamente la oportunidad de una re evaluación global de la seguridad, como indicar si se deben hacer cambios a la información del producto a fin de optimizar su uso. Los siguientes acrónimos tendrán la misma acepción de IPS:
    * PSUR: Periodic Safety Update Report.
    * PBRER: Periodic Benefit Risk Evaluation Report.
27. **Intensidad o severidad de la Reacción Adversa a Medicamentos:** es la magnitud con la cual se desarrolla una reacción adversa a medicamentos en un individuo. Pueden ser: leve, moderada o severa.
28. **Manual de calidad:** documento que especifica el sistema de aseguramiento de la calidad de un establecimiento.
29. **Monitoreo (monitorización):** recolección sistemática de datos sobre uso de medicamentos. No debe emplearse como sinónimo de vigilancia de medicamento o farmacovigilancia.
30. **Notificación o Reporte:** comunicación de una sospecha de reacción adversa a medicamentos o problema relacionado al medicamento, por un profesional de la salud, paciente o consumidor a la DINAVISA y/o a la empresa Titular de Registro Sanitario. Pueden ser:
    * **Espontáneo:** cualquier comunicación no solicitada por parte del titular de registro sanitario, la DINAVISA, u otro organismo, en la cual el notificador describe un reporte de caso individual con sospecha de reacción adversa a medicamento o cualquier problema relacionado con el uso de medicamentos de un paciente al que le fue administrado uno o más medicamentos y que no surge de un estudio.
    * **Estimulado:** notificación de sospecha de reacción adversa a medicamento o cualquier otro problema relacionado al medicamento, generadas a partir de actividades de fomento con el objetivo de incrementar el reporte espontáneo.
31. **Notificador:** cualquier persona que haya sospechado una probable reacción adversa a un medicamento y que lo haya comunicado a una unidad de farmacovigilancia.
32. **Plan de Gestión de Riesgo (PGR/RMP Risk Management Plan):** documento que describe el conjunto de actividades de farmacovigilancia e intervenciones destinadas a identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos de los medicamentos, incluida la evaluación de su eficacia e incorpora un programa específico de prevención o minimización de riesgos, incluyendo las actividades de formación e información a profesionales y usuarios. Los planes de gestión de riesgo involucran la descripción de las especificaciones de seguridad de medicamento, su plan de farmacovigilancia, la evaluación de la necesidad de las actividades de minimización del riesgo y el plan de minimización de riesgos.
33. **Población diana (tratamiento):** pacientes a los que está dirigido el tratamiento de acuerdo con la indicación y contraindicaciones en la información del medicamento autorizado.
34. **Problemas Relacionados a los Medicamentos (PRM):** son aquellas situaciones que, en el proceso de uso de medicamentos, causa o puede causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación, tales como: sobredosis, error de medicación, abuso, indicación no aprobada, exposición (padre o madre) en el embarazo, exposición durante la lactancia, falta de eficacia, entre otros.
35. **Procedimiento Operativo Estándar (POE/SOP Standard Operating Procedure):** instrucciones escritas y detalladas para llevar a cabo una actividad específica.
36. **Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS):** red integrada por los Centros Nacionales de Farmacovigilancia de distintos países, que trabajan a nivel nacional y que colaboran internacionalmente para monitorear e identificar las reacciones adversas causadas por los medicamentos, reducir los riesgos para los pacientes y establecer estándares y sistemas de farmacovigilancia en todo el mundo.
37. **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.
    * **Reacción Adversa grave o seria:** cualquier reacción adversa a medicamento que ocasione una incapacidad o una invalidez, que tenga por consecuencia la hospitalización o la prolongación de la hospitalización o que ocasione una discapacidad o invalidez persistente o significativa, o que pueda poner en peligro la vida, que sea mortal o que origine una anomalía congénita o defecto de nacimiento.
    * **Reacción Adversa Inesperada:** reacción adversa a medicamento que no se menciona en la monografía del producto o en los prospectos de información al paciente o al profesional, autorizados en el respectivo registro sanitario.
38. **Responsable de Farmacovigilancia (RFV):** persona adecuadamente cualificada para desempeñar funciones en materia de farmacovigilancia.
39. **Riesgo identificado:** ocurrencia no deseada con evidencia científica que sustenta su asociación con el medicamento, tal como:
    * Una reacción adversa que se demostró adecuadamente en estudios preclínicos y se confirmó con información clínica.
    * Una reacción adversa observada en un ensayo clínico bien diseñado o en estudios epidemiológicos en los cuales la magnitud de la diferencia con el grupo comparador (placebo, principio activo o grupo no expuesto), sobre el parámetro de interés, sugiere una relación causal;
    * Una reacción adversa sugerida bien documentada por un número de notificaciones espontáneas, en las cuales la causalidad está fuertemente apoyada por la relación temporal y la plausibilidad biológica, como reacciones anafilácticas y reacciones en el sitio de la aplicación.
40. **Riesgo potencial:** ocurrencia no deseada, sobre la cual hay indicios para sospechar que existe una asociación con el medicamento de interés, pero esta asociación no ha sido confirmada. Entre ellas, se incluye:
    * Resultados toxicológicos de estudios preclínicos que no hayan sido encontrados o resueltos en los estudios clínicos; eventos adversos observados en ensayos clínicos o en estudios en los cuales la magnitud de la diferencia con el grupo comparador (placebo, principio activo o grupo no expuesto), sobre el parámetro de interés, produce una sospecha, pero no es suficiente para sugerir la relación;
    * Una señal producto de las notificaciones espontáneas de reacciones adversas recibidas.
    * Un evento conocido asociado con otro Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) de la misma clase farmacológica, el cual podría esperarse que ocurra basado en las propiedades farmacológicas del medicamento.
41. **Riesgo identificado importante:** ocurrencia no deseada con evidencia científica que sustenta su asociación con el medicamento, que podría tener un impacto sobre el balance beneficio/riesgo del mismo y que puede tener implicancia para la salud. Constituye un riesgo importante dependiendo de varios factores, tales como el impacto individual, la seriedad del riesgo y el impacto en la salud pública. Normalmente, cualquier riesgo debe ser incluido en las contraindicaciones y precauciones en el prospecto del medicamento.
42. **Riesgo potencial importante:** ocurrencia no deseada para la cual hay indicios para sospechar que existe una asociación con el medicamento de interés, pero esta asociación no ha sido confirmada; que podría tener un impacto sobre el balance beneficio/riesgo del medicamento y que puede tener implicancia para la salud pública. Constituye un riesgo importante dependiendo de varios factores, tales como el impacto individual, la seriedad del riesgo y el impacto en la salud pública. Normalmente, cualquier riesgo debe ser incluido en las contraindicaciones y precauciones en el inserto del medicamento.
43. **Señal:** información que surge de una o más fuentes documentales, incluyendo observaciones y experimentos, la cual sugiere una asociación causal potencialmente nueva o un nuevo aspecto de una asociación previamente conocida entre una intervención y un evento o conjunto de eventos adversos relacionados y que se considera suficiente para justificar una acción de verificación de la información. Tipos de señales:
    * **Señal nueva**: aquella que ha sido identificada durante la evaluación del beneficio/riesgo del informe periódico de seguridad. Asimismo, se considera como una señal nueva cuando la información clínica de una señal previamente cerrada está disponible durante el intervalo de evaluación del informe periódico de seguridad.
    * **Señal en curso:** aquella que permanece bajo valoración en la fecha de corte de información durante la evaluación del beneficio/riesgo del informe periódico de seguridad.
    * **Señal cerrada:** aquella cuya valoración ha sido completada durante la evaluación del beneficio/riesgo del informe periódico de seguridad.
44. **Sistema de farmacovigilancia:** se define como un sistema utilizado por una organización para cumplir con sus tareas y responsabilidades legales en relación con la farmacovigilancia y diseñado para supervisar la seguridad de los medicamentos autorizados y detectar cualquier cambio en su relación riesgo-beneficio, se caracteriza por sus estructuras, procesos y resultados.
45. **Sistema Nacional de Farmacovigilancia:** estructura centralizada, coordinada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria, que integra las actividades realizadas de manera permanente y continuada para recolectar, elaborar y procesar la información útil para la supervisión de medicamentos y, en particular la información sobre las reacciones adversas a los medicamentos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para evaluar la seguridad de los medicamentos.
46. **Sobredosis:** utilización de un medicamento a una dosis superior o con una frecuencia mayor a lo estipulado en su ficha técnica o prospecto para una indicación o población determinada.
47. **Titular de Registro Sanitario (TRS):** 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 DINAVISA.
48. **Trazabilidad:** capacidad de reproducir el historial de un conjunto de datos, que incluye tanto el origen como sus operaciones.
49. **Uppsala Monitoring Centre (UMC):** centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud en el Programa Internacional de Monitoreo de

Medicamentos.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA** | **Versión:**  **Página:** | **00** |
|  | **Vigente desde:** | **…… / ……. /2024** |

1. **Uso fuera de indicación (en inglés: *Off label*):** corresponde al uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica o prospecto autorizado.

FARMACIAS,

PROGRAMAS DE SALUD

PÚBLICA E

INSTITUCIONES PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD DE

LOS SUBSECTORES PÚBLICOS, PRIVADOS O MIXTOS, DE

SEGUROS DE SALUD Y DE LAS Y OTRAS ENTIDADES RELACIONADAS.

# V. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

## 5.1. FARMACIAS, PROGRAMAS DE SALUD PÚBLICA E INSTITUCIONES

**PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD DE LOS SUBSECTORES PÚBLICOS,**

## PRIVADOS O MIXTOS, DE SEGUROS DE SALUD Y DE LAS Y OTRAS

**ENTIDADES RELACIONADAS.**

### 5.1.1. SISTEMA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

**5.1.1.1.** El aseguramiento de la calidad abarca a todas las áreas de la organización, incluyendo las involucradas en el sistema de farmacovigilancia y sus respectivas actividades, así como cualquier empresa contratada y establecimientos farmacéuticos vinculados por cualquier tipo de acuerdo de farmacovigilancia.

**5.1.1.2.** Un sistema de aseguramiento de la calidad en farmacovigilancia debe garantizar que:

1. Todos los procesos de farmacovigilancia están claramente definidos y revisados sistemáticamente en relación a los riesgos asociados a la luz de los conocimientos científicos que garanticen una evaluación continua de la seguridad de sus medicamentos.
2. Las funciones y responsabilidades del personal están claramente especificadas en las descripciones de los puestos de trabajo.
3. Se establezcan y apliquen los procedimientos necesarios para asegurar el cumplimiento de las BPFV.
4. Las instrucciones y procedimientos deben estar en un lenguaje claro y sin ambigüedades.
5. Existan mecanismos para la comunicación oportuna y efectiva dentro de la organización sobre cualquier problema relacionado con la seguridad de los medicamentos que distribuye y/o comercializa.
6. Se establezca un procedimiento y apliquen evaluaciones

(auditorías internas) y/o auditorías de calidad, mediante las cuales se evalúe periódicamente la aplicabilidad, mantenimiento y efectividad de las BPFV, que deben ser realizadas de acuerdo a su programa anual de auditoría, como mínimo una vez al año o siempre que se detecte cualquier deficiencia o necesidad de acción correctiva.

1. Se identifican e investigan las preocupaciones que surgen dentro de una organización con respecto al cumplimiento de las BPFV, y se implementan las acciones correctivas y preventivas, según sea necesario, sin demora injustificada.
2. Cualquier información de seguridad relevante asociada a un medicamento, que incluye desviaciones, no conformidades, quejas, entre otros, deben ser registradas, investigadas y reportadas.
3. Todo el personal de la organización debe participar y apoyar las actividades de farmacovigilancia, de acuerdo a su responsabilidad asignada.
4. Existe un control de la información documentada, gestión de riesgos, validaciones de procesos correspondientes a farmacovigilancia y calificación del personal.

**5.1.1.3.** El establecimiento debe contar con un Manual de la Calidad que incluya como mínimo:

1. El alcance del Sistema de Gestión de la Calidad.
2. Los procedimientos.
3. Una descripción de la interacción de los procesos.

### 5.1.2. INFRAESTRUCTURA Y EQUIPAMIENTO

**5.1.2.1.** Se debe disponer de un área donde desarrollar las actividades de farmacovigilancia. El área debe contar con medidas de seguridad que permitan mantener la confidencialidad de las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas.

**5.1.2.2.** Se debe contar con equipos (como mínimo teléfono, computadora, internet, impresora y correo electrónico), mobiliarios y materiales necesarios para garantizar que el responsable de farmacovigilancia cumpla sus obligaciones.

**5.1.2.3.** Las instalaciones y equipos empleados para la realización de las actividades de farmacovigilancia deben estar sujetos a controles preventivos y/o actividades de validación para demostrar su idoneidad para el fin previsto.

### 5.1.3. PERSONAL

**5.1.3.1.** Se debe contar con los recursos humanos necesarios y

calificados (con entrenamiento y experiencia en farmacovigilancia) para desarrollar las actividades de farmacovigilancia.

**5.1.3.2.** Se debe disponer de un organigrama actualizado, que contemple la estructura organizativa acorde con los procesos que realiza y refleje la relación que hay entre el responsable de farmacovigilancia y la regencia, así como con los demás departamentos y/o áreas de la organización.

**5.1.3.3**. El regente asume las responsabilidades de farmacovigilancia, asegurando la adopción oportuna de medidas que se requieran.

**5.1.3.4.** El regente puede designar a profesionales de la salud pertenecientes a su establecimiento (químico farmacéutico, farmacéutico, doctor en farmacia, o médico) como Responsables de Farmacovigilancia (RFV) titular y un suplente, para llevar a cabo las actividades referentes a la materia, el cual deberá ser comunicado al Centro Nacional de Farmacovigilancia. El regente sigue siendo el responsable final de las actividades de farmacovigilancia.

**5.1.3.5.** Se debe comunicar al Centro Nacional de Farmacovigilancia los datos de contacto (Nombres y apellidos, profesión, cargo, correo electrónico, teléfono) del RFV titular y suplente, debiendo informar si existen cambios. Dicha información debe ser enviada por vía oficial u otros medios que la DINAVISA disponga.

**5.1.3.6.** El regente, en carácter de RFV, asume las siguientes funciones:

1. Ser el punto focal en materia de farmacovigilancia ante la DINAVISA y actuar como punto de contacto para las Inspecciones de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.
2. Desarrollar las actividades de farmacovigilancia, adecuándose a las normativas vigentes.
3. Realizar la recopilación, gestión, registro y notificación de las sospechas de las reacciones adversas, a efectos de su envío al Centro Nacional de Farmacovigilancia en los plazos establecidos en las normativas vigentes y mediante el mecanismo que la DINAVISA disponga para el efecto.
4. Garantizar que todo el personal de la farmacia que pueda recibir información de una sospecha de reacciones adversas, sea capacitado en cómo debe ser reportada y/o recepcionada, así como el flujo que debe seguir para dirigir esta información desde cualquier fuente externa hasta el área de Farmacovigilancia.
5. Dar respuesta rápida y completa a cualquier solicitud de información de la DINAVISA en materia de farmacovigilancia.
6. Establecer los PIEs del sistema de farmacovigilancia del establecimiento.
7. Elaborar el Plan de Capacitación Inicial (inducción al personal nuevo) y el Plan Anual de Capacitación a su personal en materia de farmacovigilancia; y, generar un registro que incluya fecha, contenido de la capacitación impartida, asistentes y expositor. Como así también la evaluación de la formación impartida.
8. Aplicar las medidas reguladoras adoptadas en nuestro país por motivos de seguridad, para los medicamentos.
9. Recibir y colaborar para difundir información sobre seguridad de medicamentos enviada desde la Dirección Nacional de Vigilancia

Sanitaria.

1. Colaborar activamente con el Centro Nacional de

Farmacovigilancia ante la eventual necesidad de información complementaria referente a un caso notificado por el establecimiento.

### 5.1.4. PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDARIZADOS

**5.1.4.1.** Los Procedimientos Operativos Estándar (POEs) deben describir los procesos que se lleven a cabo en materia de farmacovigilancia y estar aprobados por el regente.

**5.1.4.2.** Los POEs deben estar actualizados en el marco del conocimiento científico actual y la legislación vigente.

**5.1.4.3.** Los POEs deben estar a disposición del personal involucrado en el proceso.

**5.1.4.4.** Los nuevos POEs o nuevas versiones deben ser distribuidos en forma controlada al personal y contar con un registro de ello, debiendo retirarse las versiones obsoletas de acuerdo a los procedimientos del establecimiento.

**5.1.4.5.** Debe mantenerse un archivo histórico de POEs, que incluya a los que dejaron de estar vigentes.

**5.1.4.6.** Los POEs deben describir como mínimo los siguientes procesos:

1. Recopilación, codificación y registro de sospechas de reacciones adversas en una base de datos, así como la notificación y envío de las sospechas de reacciones adversas.
2. Gestión de solicitudes de información requeridas por la DINAVISA.
3. Gestión para la adopción y seguimiento de las medidas reguladoras dispuestas por la DINAVISA por motivos de seguridad.
4. Plan y desarrollo de capacitaciones.
5. Archivo de todos los documentos en materia de farmacovigilancia. **5.1.4.7.** Los datos mínimos que deben contener los POEs para la identificación son:
6. Nombre del procedimiento y código asignado.
7. Fecha de entrada en vigencia
8. Nombre y firma de la persona que lo ha elaborado.
9. Nombre y firma de la persona que lo ha revisado.
10. Nombre y firma del responsable que lo ha aprobado.

### 5.1.5. GESTIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

**5.1.5.1.** Se deben recopilar todas las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos que distribuyen y/o comercializan en el ámbito nacional

**5.1.5.2.** Toda queja o reclamo recibido que se encuentre asociado a una sospecha de reacción adversa debe ser notificado al Centro Nacional de Farmacovigilancia mediante uno de los mecanismos establecidos en la normativa vigente.

**5.1.5.3.** La gestión de sospechas de reacciones adversas debe hacerse con base en la veracidad de los datos proporcionados, y la información debe poder verificarse con la documentación correspondiente.

**5.1.5.4.** Se debe registrar la fecha de cada comunicación a la DINAVISA de la sospecha de reacciones adversas recibida y asignarle un número de identificación correlativo para mantener su trazabilidad. asegurando la integridad, exactitud, fiabilidad y consistencia de la información.

**5.1.5.5.** La notificación de sospechas de reacciones adversas debe contener la información solicitada en los campos obligatorios según reglamentación vigente.

**5.1.5.6.** Remitir al Centro Nacional de Farmacovigilancia las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, priorizando las graves o inesperadas, según los mecanismos y en los plazos establecidos en la normativa vigente.

**5.1.5.7.** Las sospechas de reacciones adversas deben quedar registradas en una base de datos que debe contener como mínimo la siguiente información:

1. Datos del Medicamento sospechoso
2. Reacción/es adversa/s
3. Datos del paciente.
4. Datos del notificador
5. Fecha de recepción de la sospecha de reacción adversa.
6. Fecha de envío de la notificación de sospecha de reacción adversa al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
7. Número de identificación correlativo para permitir la trazabilidad

**5.1.5.8.** La base de datos debe estar actualizada y garantizar la confidencialidad de las sospechas de reacciones adversas.

**5.1.5.9.** La base de datos de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas debe permitir:

1. Búsqueda de información.
2. Acceso a datos esenciales (número de identificación del caso, medicamento, reacción adversa y narrativa del caso).
3. Recuperación de datos.

**5.1.5.10.** Cualquier corrección de datos debe hacerse de manera que se puedan verificar los datos anteriores, documentando el motivo del cambio, fecha e identificación de la persona que realizó la modificación, a fin de garantizar la trazabilidad.

### 5.1.6. ARCHIVO

**5.1.6.1.** El archivo de los documentos relacionados a las actividades de farmacovigilancia debe garantizar la conservación adecuada de la documentación, así como su disponibilidad de forma rápida y completa de acuerdo a los procedimientos internos establecidos.

**5.1.6.2.** Es necesario implementar un sistema de registro para la documentación relacionada con las actividades de farmacovigilancia. Este sistema debe incluir un control de entrada y salida de documentos, que registre la información del documento retirado, la persona que lo retira y las fechas de salida y retorno.

### 5.1.7. CONTRATOS

**5.1.7.1.** Se puede subcontratar o transferir alguna de las actividades derivadas de sus obligaciones y responsabilidades referidas a farmacovigilancia a un tercero mediante contrato firmado por los representantes de ambas partes, especificando las responsabilidades de cada una de ellas y la información a intercambiar. Las funciones no descritas en este acuerdo siguen siendo asumidas por el establecimiento. El contrato debe establecer que el establecimiento, a través de su regente, sigue siendo responsable final en materia de farmacovigilancia.

**5.1.7.2.** El servicio de terceros contratado para desarrollar las actividades relacionadas a farmacovigilancia. debe cumplir con los estándares y exigencias señaladas en el presente Manual, sometiéndose a las inspecciones realizadas por la DINAVISA.

**5.1.7.3.** Los contratos relacionados a farmacovigilancia deben incluir una descripción detallada de las actividades de farmacovigilancia asignadas a cada parte involucrada que especifique las obligaciones, formato de datos que deben ser transferidos, los procedimientos y los plazos de transferencia de la información.

**5.1.7.4.** El contrato establecido debe permitir que la farmacia audite las instalaciones, procesos y documentación del contratista referido a las actividades de farmacovigilancia transferidas, conforme a lo establecido en el presente manual.

**5.1.7.5.** Se debe comunicar al Centro Nacional de Farmacovigilancia cualquier transferencia de actividades en materia de farmacovigilancia a un tercero, así como cualquier variación en el contrato. La comunicación debe precisar el nombre de la empresa a quien se terceriza y el detalle de las actividades de farmacovigilancia asignadas.

**Vigente desde: …… / ……. /2024**

TITULARES DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS

## 5.2. TITULARES DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS

### 5.2.1. SISTEMA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

**5.2.1.1.** El aseguramiento de la calidad abarca a todas las áreas de la organización, incluyendo las involucradas en el sistema de farmacovigilancia y sus respectivas actividades, así como cualquier empresa contratada y establecimientos farmacéuticos vinculados por cualquier tipo de acuerdo de farmacovigilancia.

**6.2.1.2.** Un sistema de aseguramiento de la calidad en farmacovigilancia debe garantizar que:

1. Todos los procesos de farmacovigilancia están claramente definidos y revisados sistemáticamente en relación a los riesgos asociados a la luz de los conocimientos científicos que garanticen una evaluación continua de la seguridad de sus medicamentos.
2. Las funciones y responsabilidades del personal están claramente especificadas en las descripciones de los puestos de trabajo.
3. Se establezcan y apliquen los procedimientos necesarios para asegurar el cumplimiento de las BPFV.
4. Las instrucciones y procedimientos deben estar en un lenguaje claro y sin ambigüedades.
5. Existan mecanismos para la comunicación oportuna y efectiva dentro de la organización sobre cualquier problema relacionado con la seguridad de los medicamentos que distribuye y/o comercializa.
6. Se establezca un procedimiento y apliquen autoevaluaciones (auditorías internas) y/o auditorias de calidad mediante las cuales se evalúe periódicamente la aplicabilidad, mantenimiento y efectividad de las BPFV, que deben ser realizadas de acuerdo a su programa anual de auditoría, como mínimo una vez al año o siempre que se detecte cualquier deficiencia o necesidad de acción correctiva.
7. Se identifican e investigan las preocupaciones que surgen dentro de una organización con respecto al cumplimiento de los requisitos de las BPFV, y se implementan las acciones correctivas y preventivas, según sea necesario, sin demora injustificada.
8. Cualquier información de seguridad relevante asociada a un medicamento que incluye, desviaciones, no conformidades, quejas, entre otros, deben ser registradas, investigadas y reportadas.
9. Todo el personal de la organización debe participar y apoyar las actividades de farmacovigilancia de acuerdo a su responsabilidad asignada.
10. Existe un control de la información documentada, gestión de riesgos, validaciones de procesos correspondientes a farmacovigilancia y calificación del personal.

**5.2.1.3.** El Titular de Registro Sanitario de medicamentos deben contar con un Manual de la Calidad que incluya como mínimo:

1. El alcance del Sistema de Gestión de la Calidad.
2. Los procedimientos.
3. Una descripción de la interacción de los procesos.

### 5.2.2. INFRAESTRUCTURA Y EQUIPAMIENTO

**5.2.2.1.** Se debe disponer de un área donde desarrollar las actividades de farmacovigilancia. El área debe contar con medidas de seguridad que permitan mantener la confidencialidad de las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas.

**5.2.2.2.** Se debe contar con equipos (como mínimo teléfono, computadora, internet, impresora y correo electrónico) mobiliarios y materiales necesarios, y recursos de información técnico-científica y otras informaciones relevantes de los medicamentos de los que es titular, para garantizar que el responsable de farmacovigilancia cumpla sus obligaciones.

**5.2.2.3.** Las instalaciones y equipos empleados para la realización de las actividades de farmacovigilancia deben estar sujetos a controles preventivos y/o actividades de validación para demostrar su idoneidad para el fin previsto.

### 5.2.3. PERSONAL

**5.2.3.1.** Se debe contar con los recursos humanos necesarios y

calificados (con entrenamiento y experiencia en farmacovigilancia) para desarrollar las actividades de farmacovigilancia.

**5.2.3.2.** Se debe disponer de un organigrama actualizado, que contemple la estructura organizativa acorde con los procesos que realiza y refleje la relación que hay entre el responsable de farmacovigilancia y la Dirección Técnica, así como con los demás departamentos y/o áreas de la organización.

**5.2.3.3.** El Director Técnico de la empresa asume las responsabilidades de farmacovigilancia, asegurando la adopción oportuna de medidas que se requieran.

**5.2.3.4** El Director Técnico puede delegar el desarrollo de las actividades de farmacovigilancia a otros profesionales de la salud calificados (químico farmacéutico, farmacéutico, doctor en farmacia, o médico) con formación en materia de farmacovigilancia u otros afines, debe residir en el país y contar con un vínculo laboral con la empresa, el cual actuará como RFV titular. Las actividades de farmacovigilancia deben ser coordinadas con el Director Técnico, éste último sigue siendo el responsable final de las actividades de farmacovigilancia.

**5.2.3.5.** Se debe comunicar al Centro Nacional de Farmacovigilancia los datos de contacto (Nombres y apellidos, profesión, cargo, correo electrónico, teléfono) del RFV titular y suplente, debiendo informar si existen cambios. Dicha información debe ser enviada por vía oficial u otros medios que la DINAVISA disponga.

**5.2.3.6.** El RFV tiene las siguientes funciones:

1. Ser el punto focal en materia de farmacovigilancia ante la DINAVISA y actuar como punto de contacto para las Inspecciones de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.
2. Desarrollar y coordinar las actividades de farmacovigilancia adecuándose a las normativas vigentes y comunicar a quien corresponda dentro de la empresa, las necesidades que se generen a fin de lograr su implementación.
3. Establecer los mecanismos de trabajo necesarios para la correcta implementación de las normativas vigentes sobre farmacovigilancia, guías y/o instructivos que la DINAVISA emita en materia de Farmacovigilancia.
4. Desarrollar, coordinar y mantener un sistema que permita la recopilación, gestión, evaluación, registro y notificación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, a efectos de

su envío al Centro Nacional de Farmacovigilancia en los plazos establecidos en las normativas vigentes y mediante el mecanismo que la DINAVISA disponga para el efecto, evitando la generación de notificaciones duplicadas.

1. Realizar el seguimiento adecuado de la evolución y desenlace de cada caso de las sospechas de RAM.
2. Conservar la documentación respectiva de las sospechas de RAM a fin de completar o realizar el seguimiento en caso necesario.
3. Realizar o garantizar la revisión periódica de la bibliografía científica mundial para detectar las sospechas de RAM.
4. Realizar monitoreos periódicos sobre las alertas sanitarias internacionales o medidas regulatorias que puedan afectar el perfil de seguridad del medicamento, en caso necesario, tomar medidas para prevenir riesgos e informar a la DINAVISA sobre las medidas contempladas de minimización de riesgos.
5. Comunicar al Centro Nacional de Farmacovigilancia toda información relevante relacionada a la seguridad de sus medicamentos autorizados por la DINAVISA, entre los que se detalla:
   * Riesgos importantes para la salud pública.
   * Lotes observados de medicamentos que impliquen un riesgo.
   * Decisiones asumidas por otras Autoridades Reguladoras de Medicamentos a nivel internacional relacionadas a la seguridad de sus medicamentos.
   * Información de seguridad derivada de los estudios post autorización.
   * Otros que considere pertinente.
6. Aplicar las medidas regulatorias adoptadas en nuestro país por motivos de seguridad, para los medicamentos.
7. Realizar una continua evaluación de la relación beneficio/riesgo de los medicamentos durante el periodo postcomercialización y comunicar inmediatamente a la DINAVISA cualquier información que pudiera suponer un cambio en dicha relación.
8. Mantener actualizada la información sobre seguridad de los medicamentos que comercializa en los textos de prospectos y otros materiales informativos destinados a los profesionales de salud y/o pacientes.

m)Dar respuesta rápida y completa a cualquier solicitud de información de la DINAVISA en materia de farmacovigilancia.

1. Elaborar o revisar los PSUR de medicamentos, para su posterior presentación a la DINAVISA para aquellos productos que lo requieran o que la DINAVISA indique.
2. Elaborar o revisar los PGR de medicamentos, para su posterior presentación a la DINAVISA para aquellos productos que lo requieran o que la DINAVISA indique.
3. Revisar el protocolo y la información de seguridad derivada de los Estudios de Post Autorización de los que el TRS sea patrocinador.
4. Implementar las medidas y Estudios Post Autorización que puedan haber sido incluidos en los PGR presentados a la DINAVISA.
5. Establecer medidas para garantizar la calidad de la información de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, de los PSUR y de los informes de los Estudios de Post Autorización.
6. Establecer los POEs del sistema de farmacovigilancia del TRS.
7. Garantizar que todo el personal de la empresa que pueda recibir información de una sospecha de reacciones adversas, sea capacitado en cómo debe ser reportada y/o recepcionada, así como el flujo que debe seguir para dirigir esta información desde cualquier fuente externa hasta el área de Farmacovigilancia.
8. Elaborar el Plan de Capacitación Inicial (inducción al personal nuevo) y el Plan Anual de Capacitación a su personal en materia de farmacovigilancia; y, generar un registro que incluya fecha, contenido de la capacitación impartida, asistentes y expositor. Como así también la evaluación de la formación impartida.
9. Recibir y colaborar para difundir información sobre seguridad de medicamentos enviada desde la Dirección Nacional de Vigilancia

Sanitaria.

1. Colaborar activamente con el Centro Nacional de

Farmacovigilancia ante la eventual necesidad de información complementaria referente a un caso notificado por el establecimiento.

**5.2.3.7.** Todo el personal del Área de Farmacovigilancia debe recibir capacitación inicial sobre la aplicación de las BPFV, legislación nacional en materia de farmacovigilancia, aspectos relevantes de seguridad y posibles reacciones adversas asociadas a medicamentos de los cuales es titular.

Los programas de capacitación aprobados deben estar disponibles, manteniéndose un registro de su cumplimiento.

**5.2.3.8.** Todo el personal que reciba información sobre una sospecha de RAM incluyendo los visitadores médicos, el personal de atención al cliente y el personal de ventas deben recibir formación inicial y continua sobre los flujos y procedimientos que deben seguir para comunicar este evento al RFV y mantener un registro de la fecha de la formación impartida y su contenido.

**5.2.3.9.** El personal de Farmacovigilancia debe conocer sus funciones y

responsabilidades que le han sido asignadas y especificadas por escrito en las descripciones de los puestos de trabajo aprobados por el titular del registro sanitario.

### 5.2.4. PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTÁNDAR

**5.2.4.1.** Los Procedimientos Operativos Estándar (POEs) deben describir los procesos que se lleven a cabo en materia de farmacovigilancia y estar aprobados por el Director Técnico.

**5.2.4.2.** Los POEs deben estar actualizados en el marco del conocimiento científico actual y la legislación vigente.

**5.2.4.3.** Los POEs deben estar a disposición del personal involucrado en el proceso.

**5.2.4.4.** Los nuevos POEs o nuevas versiones deben ser distribuidos en forma controlada al personal y contar con un registro de ello, debiendo retirarse las versiones obsoletas de acuerdo a los procedimientos de la empresa.

**5.2.4.5.** Debe mantenerse un archivo histórico de POEs, que incluya a los que dejaron de estar vigentes.

**5.2.4.6.** Los POEs deben describir como mínimo los siguientes procesos:

1. Recopilación, codificación, registro, seguimiento, evaluación, clasificación, detección de duplicados, notificación y envío a la DINAVISA las sospechas de reacciones adversas.
2. Elaboración, aprobación y envío del PSUR.
3. Gestión de solicitudes de información requeridas por la DINAVISA.
4. Evaluación permanente del perfil de seguridad de sus medicamentos, incluyendo:
   * Identificación y evaluación de señales.
   * Evaluación de la relación riesgo/beneficio.
5. Acciones a tomar en base a los resultados de la evaluación del perfìl de seguridad, incluyendo la modificación de las condiciones de autorización del medicamento.
6. Elaboración, implementación y seguimiento de los Planes de Gestión de Riesgos (PGR).
7. Adopción y seguimiento de las medidas reguladoras dispuestas por la DINAVISA por motivos de seguridad.
8. Acciones urgentes adoptadas por motivos de seguridad y modificaciones de las condiciones de autorización en aspectos de farmacovigilancia.
9. Coordinación entre los departamentos/áreas correspondientes ante problemas de seguridad relacionados con aspectos de calidad de los medicamentos.
10. Gestión de bases de datos de farmacovigilancia: validación, utilización, mantenimiento, seguridad de la información física y virtual, control de cambios, copias de seguridad y recuperación de datos, procedimiento alternativo de gestión de datos, plan de recuperación ante desastres, entre otros.
11. Investigación de las cuestiones de seguridad de los medicamentos, considerando las medidas adoptadas para investigar, los plazos de dichas investigaciones y las decisiones asumidas, incluyendo sus fechas y procesos.
12. Desarrollo de autoevaluaciones (auditorías internas) a los procesos de farmacovigilancia.

m)Estudios Post Autorización de medicamentos.

1. Plan y desarrollo de capacitaciones.
2. Archivo de todos los documentos en materia de farmacovigilancia.

**5.2.4.7.** Los datos mínimos que deben contener los POEs para la identificación son:

* 1. Nombre del procedimiento y código asignado.
  2. Fecha de entrada en vigencia.
  3. Nombre y firma de la persona que lo ha elaborado.
  4. Nombre y firma de la persona que lo ha revisado.
  5. Nombre y firma del responsable que lo ha aprobado.

### 5.2.5. GESTIÓN DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

**5.2.5.1.** Se deben recopilar todas las sospechas de reacciones adversas de sus medicamentos que hayan ocurrido en el ámbito nacional, incluidos las RAM como consecuencia de un uso incorrecto, sobredosis, dependencia y abuso, uso fuera de las condiciones autorizadas, errores de medicación, errores programáticos, falla terapéutica, exposición durante el embarazo o lactancia, así como por exposición ocupacional.

**5.2.5.2.** Debe establecer mecanismos necesarios para la gestión de las sospechas de reacciones adversas que proceden de:

1. La notificación espontánea de un profesional de la salud, obtenida a través de la red de distribución o ventas, del personal de atención telefónica, del servicio de información médica o del centro de información de medicamentos, del resto del personal del TRS, entre otros.
2. Estudios Post Autorización de medicamentos.
3. Publicaciones científicas de casos ocurridos en el territorio nacional.
4. Medios de comunicación, redes sociales, entre otras fuentes de información.

**5.2.5.3.** La gestión de las sospechas de reacciones adversas debe hacerse con base en la veracidad de los datos proporcionados, y la información debe poder verificarse con la documentación correspondiente.

**5.2.5.4.** Se debe registrar la fecha de cada comunicación de la sospecha de reacciones adversas recibidas y asignarle un número de identificación correlativo para mantener su trazabilidad, asegurando la integridad, exactitud, fiabilidad y consistencia de la información.

**5.2.5.5.** Para la notificación de las sospechas de reacciones adversas, realizar la evaluación de causalidad, aclarando la metodología utilizada **5.2.5.6.** Se debe realizar el seguimiento de la evolución y desenlace de las sospechas de reacciones adversas y, en caso de tener información adicional que complemente al reporte inicial, notificar al Centro Nacional de Farmacovigilancia. La información de seguimiento adicional que se reciba quedará registrada y fechada de igual forma que la información inicial.

**5.2.5.7.** Cuando se reciba información directamente del consumidor que sugiera que se ha producido una reacción adversa, se debe intentar obtener información adicional de la sospecha de reacción adversa, contactando con el profesional de la salud responsable de su atención.

**5.2.5.8.** Se 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 debe considerar la posible transmisión vía semen por exposición paterna al medicamento, con la finalidad de detectar un posible evento adverso en el feto o recién nacido. Debe reunirse información desde la exposición al medicamento hasta el final del embarazo.

Sólo se deben notificar a la DINAVISA eventos adversos que tengan relación causal con el medicamento y sean compatibles con la definición de reacción adversa grave.

**5.2.5.9.** La información referente a sobredosis, exposición en el embarazo o lactancia, uso incorrecto, dependencia, errores de medicación, errores programáticos, falla terapéutica que no derive en consecuencias clínicas perjudiciales para el paciente se debe recoger y evaluar. De haber una consecuencia clínica perjudicial relacionada con el medicamento, se debe notificar a la DINAVISA.

**5.2.5.10.** Se deberá notificar toda sospecha de RAM de la que se tome conocimiento, dando prioridad a las reacciones adversas graves o inesperadas y a todas aquellas de medicamentos de reciente comercialización en el país. También se puede notificar:

* Reportes relacionados con el mal uso y errores de medicación, si están asociados con sospechas de reacciones adversas.
* Las situaciones de abuso o dependencia, cuando corresponda a un efecto no conocido previamente, o cumpla alguno de los criterios para ser calificado como grave.
* Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (relacionadas a la vacuna, relacionados a un defecto de calidad de la vacuna, relacionada a un error de inmunización, relacionada a la ansiedad por la inmunización o un evento coincidente).
* La falta de eficacia de medicamentos especificados.
* Casos de intoxicación aguda o crónica.

**5.2.5.11.** Se deberá notificar la falta de eficacia de los siguientes medicamentos:

* Los pertenecientes a grupos farmacológicos expuestos a potencial desarrollo de resistencia: antimaláricos, antituberculosos, antirretrovirales, antiinfecciosos en los que se demuestre que el germen es resistente cuando previamente no lo era.
* Medicamentos cuya falta de eficacia representa un alto riesgo de daño para el paciente: quimioterapéuticos, terapia anticoagulante, anticonvulsivantes, inmunomoduladores, anestésicos generales y anestésicos locales, entre otros.
* Medicamentos de impacto en la opinión pública: vacunas, anticonceptivos y otros tratamientos hormonales, entre otros.
* Medicamentos Biotecnológicos.
* Otros medicamentos que determine la agencia reguladora. Los demás fallos terapéuticos de medicamentos diferentes a los mencionados deben ser descritos en el PSUR.

**5.2.5.12.** Se debe descartar la duplicidad de las sospechas de reacciones adversas iniciales o de seguimiento antes de su envío a la DINAVISA y de su ingreso a su base de datos de Reacciones Adversas.

**5.2.5.13.** Se debe evaluar la gravedad de la RAM (leve, moderada y grave), consignando la que corresponde en el Formato para la Notificación de sospechas de RAM, dispuesto por la DINAVISA.

**5.2.5.14.** La información relacionada con una sospecha de RAM grave debe completarse en el menor tiempo posible, y debe quedar un registro de los intentos de contacto con la persona que notifica.

**5.2.5.15.** Todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas deben ser enviadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia en medio electrónico u otro mecanismo que la DINAVISA disponga, asegurando que la transmisión ha sido efectiva. Ante cualquier problema en la transmisión electrónica, se siguen las instrucciones que determine la DINAVISA y debe mantenerse un registro de los problemas temporales de comunicación que se hayan dado tanto por parte de la DINAVISA como por parte del titular de registro sanitario.

**5.2.5.16.** Las sospechas de reacciones adversas relacionadas con medicamentos que cuenten con registro condicional deben ser notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia; exceptuando aquellos utilizados con fines de investigación.

**5.2.5.17.** Debe hacer una revisión periódica de la bibliografía científica nacional e internacional publicadas para identificar sospechas de reacciones adversas ocurridas en el territorio nacional y notificar a la DINAVISA, consignando el título del estudio, autor y año en el Formato para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas correspondiente.

**5.2.5.18.** Las sospechas de reacciones adversas deben quedar registradas en una base de datos que debe contener como mínimo la siguiente información:

1. Datos del medicamento sospechoso.
2. Reacción/es adversa/s
3. Datos del paciente.
4. Datos del notificador
5. Fecha de recepción de la sospecha de reacción adversa.
6. Fecha de envío de la notificación de sospecha de reacción adversa al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
7. Número de identificación correlativo para permitir la trazabilidad
8. Fuente de información de la RAM.
9. Gravedad de la reacción adversa.
10. Seguimiento y evaluación de las sospechas de reacciones adversas.

**5.2.5.19.** La base de datos debe estar actualizada y garantizar la confidencialidad de las sospechas de reacciones adversas.

**5.2.5.20.** La base de datos de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas debe permitir:

1. Búsqueda de información.
2. Acceso a datos esenciales (número de identificación del caso, medicamento, reacción adversa y narrativa del caso).
3. Recuperación de datos.
4. Análisis de tendencias de los datos acumulados.

**5.2.5.21.** Se debe evaluar la base de datos de sospechas de reacciones adversas e identificar señales considerando la posibilidad de una relación causal y, en estas circunstancias, todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas que cumplan con los campos obligatorios del formato de notificación aprobado por la DINAVISA deben ser analizadas, además de incluir otra información de seguridad relevante.

**5.2.5.22.** Todos los documentos y/o registros relacionados con una sospecha de reacción adversa a un medicamento deben archivarse conjuntamente, facilitando su localización y seguimiento de todas las actividades relacionadas a su recepción, evaluación y notificación.

**5.2.5.23.** Si se dispone de un sistema informático para la gestión de datos de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, este debe cumplir con lo siguiente:

1. Disponer de medidas de seguridad que impidan el acceso no autorizado a los equipos y soportes informáticos.
2. Realizar copias periódicas de seguridad de los datos.
3. Cualquier proceso de migración de datos a otro sistema informático debe estar documentado.
4. Los datos registrados en el sistema informático deben estar identificados con su autor, fecha y hora de introducción
5. Asegurar que el registro de los datos de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas permita identificar todos los cambios secuenciales realizados a un dato específico. Cualquier cambio debe presentar la justificación respectiva.
6. Toda información referida a la sospecha de reacción adversa debe ser conservada asegurando su confidencialidad.

**5.2.5.24.** Cualquier corrección de datos debe hacerse de manera que se puedan verificar los datos anteriores, documentando el motivo del cambio, fecha e identificación de la persona que realizó la modificación, a fin de garantizar la trazabilidad.

### 5.2.6. PLANES DE GESTIÓN DE RIESGOS

**5.2.6.1.** Los Planes de Gestión de Riesgo (PGR) se deben ajustar a Io establecido en el Anexo A de este Manual o según las directrices de

Buenas Prácticas de Farmacovigilancia - Módulo V: Plan de Gestión de Riesgos de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), o sus actualizaciones.

**5.2.6.2** Se debe elaborar y presentar los PGR para aquellos medicamentos que la DINAVISA lo requiera, según legislaciones vigentes.

**5.2.6.3.** Por cada problema de seguridad, se deben especificar en el Plan de Farmacovigilancia, las actividades de farmacovigilancia que se utilicen para caracterizar los riesgos y ampliar la información correspondiente; estas pueden ser actividades de rutina o adicional, o puede incluir la realización de estudios u otras que sean necesarias. **5.2.6.4.** Se deben cumplir con las actividades o medidas de minimización de riesgos, consignadas en el PGR presentado a la DINAVISA. Dichas actividades deben quedar documentadas.

**5.2.6.5.** Son objeto de inspección, entre otras, las actividades relacionadas al PGR, como los estudios finalizados o que se estén llevando a cabo, considerando entre otros:

1. El protocolo.
2. Resultados.
3. Contratos con OIC / CRO (si los hay)
4. Informes parciales o finales si ya existen.
5. Procedimientos para la notificación de sospechas de reacciones adversas que se hayan corregido o modificado.
6. Actividades descritas en el plan de minimización de riesgos.

**5.2.6.6.** Comunicar a la DINAVISA cualquier hallazgo de seguridad importante que tenga conocimiento durante la realización de los PGR. **5.2.6.7.** Las actualizaciones del PGR se reflejan en los IPS correspondientes; si no hay actualizaciones en el periodo cubierto por el IPS también debe ser documentado.

**5.2.6.8.** La información sobre actividades específicas para el país debe adjuntarse como anexo del PGR.

**5.2.6.9.** Se debe comunicar previamente a la DINAVISA cualquier comunicación dirigida al público y/o profesionales de la salud sobre cuestiones de farmacovigilancia de sus medicamentos autorizados.

**5.2.6.10.** Los PGR son presentados a la DINAVISA en idioma español o inglés, en formato digital (formato PDF). Si el PGR está en idioma inglés, se debe presentar adicionalmente el resumen del PGR (Parte VI) en idioma español.

**5.2.6.11.** Para el caso de los productos biológicos y aquellos que opten por la vía de la similaridad, deben considerarse en el plan de gestión de riesgo de los medicamentos los aspectos de inmunogenicidad en el desarrollo de las Partes II, III y V; asimismo, la estructura del plan de gestión de riesgo de los medicamentos que opten por la vía de la similaridad es la misma que se detalla en el presente manual, con excepción del Módulo I de la Parle II, que no se presenta.

**5.2.6.12.** Para el caso de nuevas combinaciones a dosis fija, ya sea de dos o más principios activos ya registrados en el país o de dos o más principios activos, uno de ellos ya registrado en el país, se deben presentar la Parle I, el Módulo VI de la Parle II, la Parte III, la Parte IV, la parte V y la parte VI.

**5.2.6.13.** La elaboración del plan de gestión de riesgo de los medicamentos multifuente se basa en la información contenida en el plan de gestión de riesgo del producto innovador.

**5.2.6.14.** En el caso que el producto innovador no haya presentado el plan de gestión de riesgo de los medicamentos, o no se pueda obtener la información contenida en el plan de gestión de riesgo de los medicamentos, el Titular del Registro Sanitario del medicamento multifuente sólo debe presentar la información de acuerdo a Io siguiente:

1. Parte I, de acuerdo a Io establecido en el numeral 1.
2. Parte II, sólo el Módulo VI, en el que debe proponer una lista de riesgos importantes identificados y potenciales, así como la información faltante en base al análisis crítico de la información científica relevante disponible (por ejemplo: los datos preclínicos y clínicos de la literatura científica) y mencionar la referencia bibliográfica;
3. Parte III, IV, V y VI, de acuerdo a lo establecido en el numeral

1.

**5.2.6.15.** Cuando exista un cambio significativo en la relación beneficio riesgo de uno o más principios activos por nueva indicación, nueva forma farmacéutica, nueva vía de administración, un nuevo excipiente o nuevo proceso de fabricación de un producto biológico, o si considera que la evidencia disponible justifica la modificación de un problema de seguridad, se debe actualizar la información comunicando a la DINAVISA el plan de gestión de riesgo de los medicamentos, presentando únicamente las partes y módulos afectados.

**5.2.6.16.** En el caso que la presentación de la actualización del plan de gestión de riesgo de los medicamentos coincida con la presentación del Informe Periódico de Seguridad (IPS), el plan de gestión de riesgo de los medicamentos debe reflejar las conclusiones del perfil de seguridad mencionado en el IPS. Por ejemplo: si una nueva señal se discute en el IPS, y este concluye que hay un riesgo identificado o riesgo potencial importante, entonces debe ser incluido como un problema de seguridad en el documento.

**5.2.6.17.** Cuando, por razones de seguridad, la DINAVISA solicite a los titulares del registro sanitario la presentación de un plan de gestión de riesgo de los medicamentos, debe comunicar a la DINAVISA presentándose en la forma siguiente:

* Tratándose de un medicamento que presentó en la inscripción el plan de gestión de riesgo por primera vez por ser un nuevo principio activo o de productos biológicos que presentaron el plan de gestión de riesgo en la inscripción y reinscripción, cuando se identifique un nuevo problema de seguridad, se debe presentar un nuevo plan de gestión de riesgo del medicamento, incluyendo el problema de seguridad o nuevo riesgo en:
  1. La Parte II, en el Módulo VI, Riesgos identificados importantes, riesgos potenciales importantes e información faltante.
  2. La Parte III, Plan de Farmacovigilancia; y,
  3. La Parte V, Medidas de Minimización de Riesgo
* Tratándose de medicamentos que no presentaron el plan de gestión de riesgo en la inscripción de registro sanitario, debe elaborar dicho documento de acuerdo a lo establecido en el

numeral 1 del presente manual, incluyendo el nuevo riesgo o problema de seguridad en el Módulo VI de la Parte II.

### 5.2.7. INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD

**5.2.7.1.** Se deben elaborar los Informes Periódicos de Seguridad (IPS), tomando en consideración la estructura y contenido del Anexo B de éste manual, las directrices de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Módulo VII: Informe Periódico de Seguridad de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), o la establecida en las guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) E2C (R2) o la que haga sus veces, para aquellos medicamentos que la DINAVISA lo requiera o según legislaciones vigentes.

**5.2.7.2**. Se debe presentar el IPS a la DINAVISA en los siguientes casos:

1. Para los medicamentos biológicos.
2. Para los medicamentos que corresponda presentar el PGR para efectos del registro sanitario.
3. Para los medicamentos que la DINAVISA solicite el Plan de Gestión de Riesgos por motivos de seguridad.
4. Para los medicamentos que la DINAVISA Io solicite.

**5.2.7.3**.La frecuencia y periodicidad de presentación de IPS será la siguiente:

1. Cada seis (6) meses durante los primeros dos (2) años, a partir de la primera fecha de autorización del medicamento en cualquier país por cualquier compañía farmacéutica en el mundo (IBD), según corresponda.
2. Cada año, por los siguientes tres (3) años.
3. Cada 5 años, a partir del sexto año.

#### ESQUEMA DE PRESENTACIÓN DE PSUR

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **IBD** | **Fecha de cierre de datos (DLP)** | **Frecuencia** | **Periodo** |
| 01-01-2024 | 30-06-2024 | Semestral | **Primeros 2 años** |
|  |  |  |
| 01-07-2024 | 31-12-2024 | Semestral | **desde la IBD** |
| 01-01-2025 | 30-06-2025 | Semestral |
| 01-07-2025 | 31-12-2025 | Semestral |
| 01-01-2026 | 31-12-2026 | Anual | **Siguientes 3 años** |
|  |  |  |
| 01-01-2027 | 31-12-2027 | Anual | **desde la IBD** |
| 01-01-2028 | 31-12-2028 | Anual |
| 01-01-2029 | 31-12-2033 | Quinquenal | **A partir del 5° año** |
|  |  |  |
| 01-01-2034 | 31-12-2038 | Quinquenal | **de la IBD** |
| 01-01-2039 | 31-12-2043 | Quinquenal |
| **01-01-2044** | **31-12-2048** | **Quinquenal** |
| **NOTAS IMPORTANTES:**   1. Plazo de entrega: noventa (90) días hábiles luego de la fecha de cierre de la bas de datos (acrónimo en inglés de Data Lock Point: DLP) del IPS que correspond presentar. 2. La frecuencia de presentación establecida es la mínima requerida, sin perjuicio que el responsable de farmacovigilancia pueda presentar el IPS con mayor frecuencia forma voluntaria. 3. Se debe mantener un registro de todos los IPS elaborados de sus medicamentos. | | | |

d e

**5.2.7.4.** Se deben incluir en un solo IPS los datos relativos a todos los medicamentos de los que es titular que contengan un mismo principio activo o la misma combinación de principios activos. 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 pueden presentar en secciones diferenciadas del IPS o IPS separados.

**5.2.7.5.** Cuando existan hallazgos significativos en el IPS, el TRS debe valorar si se deben realizar modificaciones en la ficha técnica/prospecto autorizados. La valoración que dio lugar a la modificación del perfil de seguridad del medicamento debe quedar documentada en el IPS.

**5.2.7.6.** El RFV debe revisar y aprobar los IPS elaborados por otras empresas contratadas para este fin, y deben ser sometidos a los mismos controles de veracidad y calidad de la información que los elaborados por el TRS.

La aprobación de los IPS debe quedar documentada con la fecha y firma del RFV en la portada del IPS.

**5.2.7.7.** La carta de presentación del IPS a la DINAVISA debe considerar:

1. Nombre del TRS.
2. Nombre del medicamento y su nombre en DCI.
3. Periodo que cubre el PSUR.
4. Fecha del reporte.
5. Número de PSUR.

Adjunto a este documento, debe ir el IPS completo en idioma español o inglés, en formato digital (disco compacto, pendrive, entre otros). Si el IPS está en idioma inglés, debe presentar el resumen ejecutivo en español.

### 5.2.8. ESTUDIOS POST AUTORIZACIÓN

**5.2.8.1.** Debe realizar los estudios post autorización (EPA) solicitados por la DINAVISA con el fin de generar información adicional sobre la seguridad y efectividad del medicamento, incluyendo aspectos relacionados a su utilización, siguiendo los lineamientos de las normativas vigentes.

La realización de los EPA que tengan carácter de ensayo clínico se rige por el Reglamento de Ensayos Clínicos vigente.

**5.2.8.2.** Los EPA de tipo observacional deben ser sometidos a la consideración de un Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) acreditado.

**5.2.8.3.** En los EPA de seguimiento prospectivo, el investigador y el patrocinador deben verificar y documentar que durante su realización no se modifican los hábitos de prescripción del médico o de dispensación del farmacéutico.

**5.2.8.4.** Debe tener un registro actualizado de los EPA que se estén realizando en el país.

**5.2.8.5.** El RFV debe verificar que los procedimientos de comunicación de las sospechas de reacciones adversas se cumplan y que los aspectos de seguridad sean monitorizados. Esta revisión debe quedar documentada.

**5.2.8.6.** Las sospechas de reacciones adversas que se generen en el marco de un EPA del cual el TRS es patrocinador, deben ser notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

**5.2.8.7.** Debe presentar el protocolo de estudio según la estructura de la legislación vigente, así como los informes de seguimiento y el informe final en los plazos que indique la DINAVISA.

**5.2.8.8.** Debe elaborar el informe final tomando en consideración la estructura y contenido de la legislación vigente.

**5.2.8.9.** Comunicar a la DINAVISA, si hubiera una interrupción del estudio, así como las razones de la misma.

### 5.2.9. ARCHIVO

**5.2.9.1.** El archivo de los documentos relacionados a las actividades de farmacovigilancia debe garantizar la conservación adecuada de la documentación, así como su disponibilidad de forma rápida y completa, de acuerdo a los procedimientos internos establecidos.

**5.2.9.2.** Los documentos de las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas recibidas (iniciales y de seguimiento), los IPS, los PGR y la comunicación mantenida con la DINAVISA tienen que conservarse por lo menos cinco (5) años después de la finalización de la comercialización del medicamento a que se refieren.

**5.2.9.3.** Deben conservarse los POEs históricos por un mínimo de diez (10) años. Otros archivos relacionados a las actividades de farmacovigilancia deben conservarse durante el tiempo que el titular de registro sanitario mantenga su actividad.

**5.2.9.4.** Es necesario implementar un sistema de registro para la documentación relacionada con las actividades de farmacovigilancia. Este sistema debe incluir un control de entrada y salida de documentos, que registre la información del documento retirado, la persona que lo retira y las fechas de salida y retorno.

### 5.2.10. CONTRATOS

**5.2.10.1.** Se puede subcontratar o transferir alguna de las actividades derivadas de sus obligaciones y responsabilidades referidas a farmacovigilancia a un tercero mediante contrato firmado por los representantes de ambas partes, especificando las responsabilidades de cada una de ellas y la información a intercambiar. Las funciones no descritas en este acuerdo siguen siendo asumidas por el TRS. El contrato debe establecer que el titular del registro sanitario sigue siendo el responsable final en materia de farmacovigilancia de los medicamentos de los que es titular.

**5.2.10.2.** El servicio de terceros contratado para desarrollar las actividades relacionadas a farmacovigilancia, debe cumplir con los estándares y exigencias señaladas en el presente Manual, sometiéndose a las inspecciones realizadas por la DINAVISA.

**5.2.10.3**. Los contratos relacionados a farmacovigilancia deben incluir una descripción detallada de las actividades de farmacovigilancia asignadas a cada parte involucrada que especifique: las obligaciones, formato de datos que deben ser transferidos, los procedimientos y los plazos de transferencia de la información.

**5.2.10.4**. El contrato establecido debe permitir que el Titular del Registro Sanitario audite las instalaciones, procesos y documentación del contratista, referido a las actividades de farmacovigilancia transferidas, conforme a lo establecido en el presente manual.

**5.2.10.5.** Se debe comunicar al Centro Nacional de Farmacovigilancia cualquier transferencia de actividades en materia de farmacovigilancia a un tercero, así como cualquier variación en el contrato. La comunicación debe precisar el nombre de la empresa a quien se terceriza y el detalle de las actividades de farmacovigilancia asignadas.

**Vigente desde: …… / ……. /2024**

# ANEXO A

ELABORACIÓN DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS

**ANEXO A**

## ELABORACIÓN DE PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS

#### 1. CONTENIDO DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO DE MEDICAMENTOS

El plan de gestión de riesgo de medicamentos debe contener la siguiente información:

**1.1.** Identificación y caracterización del perfil de seguridad del medicamento; **1.2.** Planificación de las actividades de farmacovigilancia para caracterizar y cuantificar los riesgos conocidos e identificar los nuevos riesgos;

**1.3.** Planificación e implementación de actividades de minimización de riesgos y la evaluación de la efectividad de estas actividades.

#### 2. ESTRUCTURA DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO DE MEDICAMENTOS

El plan de gestión de riesgo de medicamentos debe elaborarse teniendo en cuenta la siguiente estructura:

**2.1. PORTADA**, que debe contener:

1. Número de versión del documento: orden secuencial;
2. Nombre del medicamento: nombre comercial, nombre del principio activo) o Denominación Común Internacional (DCI);
3. Nombre y dirección del titular de registro sanitario en el Paraguay;
4. Número de Registro(s) Sanitario(s) (si aplica);
5. Nota referente a la confidencialidad y veracidad de la información incluida en el plan de gestión de riesgo;
6. Datos completos y firma del responsable de farmacovigilancia en el país.

2.2. PARTE I: Generalidades del medicamento

Debe contener la información sobre el principio activo e información relacionada al medicamento, de acuerdo a lo establecido en la Tabla 1 .

##### 2.3. PARTE II: Especificaciones de seguridad

Debe contener una sinopsis del perfil de seguridad del medicamento, así como un resumen de los riesgos de importancia que se han identificado o que son potenciales para el medicamento y la información faltante con la que aún no se cuenta.

Las especificaciones de seguridad son la base del plan de farmacovigilancia y plan de minimización de riesgos.

Esta parte consta de seis módulos:

**2.3.1. Módulo I: Epidemiología y población diana,** que debe describir:

1. La epidemiología de la(s) enfermedad(es) para la(s) cual(es) ha sido indicado el medicamento, es decir, la incidencia, prevalencia, tasa de mortalidad, comorbilidad, factores de riesgo y principal(es) opción(es) de tratamiento. Cuando sea posible, se debe estratificar por edad, sexo, origen racial y étnico y deben registrar, si son factibles, las diferencias epidemiológicas de las distintas regiones, si esta información está disponible especialmente del país.
2. Otros medicamentos frecuentemente usados por la población diana que acompañan al tratamiento indicado.
3. La frecuencia y características de las reacciones adversas relevantes que se pueden presentar en la población diana.

###### 2.3.2. Módulo II: Especificaciones de seguridad no clínicas

Debe contener el resumen de Ia seguridad no clínica en estudios preclínicos en animales y células, así como su relevancia para el uso humano, establecida en la Tabla 2.

Si el medicamento está diseñado para uso en poblaciones especiales, se puede añadir información siempre y cuando haya la necesidad específica de datos no clínicos.

Además, deben ser considerados los aspectos de calidad por ser relevantes en el marco de la seguridad (información sobre impurezas del principio activo, tales como: impurezas que podrían ser genotóxicas).

**2.3.3. Módulo III: Exposición en ensayos clínicos,** el que debe contener:

1. La información resumida y combinada de los ensayos clínicos en formato adecuado, como tablas y/o gráficos. Se debe detallar el tamaño de la población de estudio, especificando el número de pacientes y cuando sea apropiado en unidades tiempo-persona (paciente-año, paciente-meses) expuesta al medicamento. Se debe estratificar por categorías relevantes y también por tipo de ensayo que incluya:
   1. Edad y género;
   2. Indicación;
   3. Dosis;

Otras estratificaciones deben ser descritas si se considera información significativa para el plan de gestión de riesgo.

1. La información referida a la duración de la exposición en poblaciones especiales (mujeres embarazadas, en lactancia, pacientes con insuficiencia renal, hepática y cardíaca, sub-poblaciones con polimorfismos genéticos relevantes, pacientes inmunodeprimidos, entre otros). Cuando se presenten los datos de edad, se deben elegir las categorías de acuerdo a la población diana relevante; así, por ejemplo, para datos pediátricos deben ser divididos por categorías de edades, de forma similar para pacientes adultos mayores (ejemplo: 65-74, 75-84 y 85 a más) y para los fármacos teratogénicos, la estratificación debe ser por categorías según edad gestacional. La información debe presentarse de acuerdo a lo establecido en la Tabla 3.

**2.3.4. Módulo IV: Población no estudiada en ensayos clínicos**; debe contener la siguiente información:

1. Las poblaciones no estudiadas o que han sido poco estudiadas en los ensayos clínicos, considerados como información faltante;
2. Las limitaciones de los ensayos clínicos en términos de la relevancia de los criterios de inclusión y exclusión en relación a la población diana, particularmente cuando los criterios de exclusión no son propuestos como contraindicaciones del medicamento, así como las limitaciones en relación a la detección de reacciones adversas en los ensayos clínicos;
3. Las implicancias con respecto a la predicción de la seguridad del medicamento en el mercado de alguna de las poblaciones sin investigación o limitadas de información. Las poblaciones a ser consideradas deben incluir (pero no limita) a:
   1. Población pediátrica;
   2. Adultos mayores.
   3. Mujeres embarazadas o en etapa de lactancia.
   4. Pacientes con insuficiencia hepática.
   5. Pacientes con insuficiencia renal.
   6. Pacientes con otras comorbilidades relevantes (cardiovascular o inmunosupresión).
   7. Pacientes con distinta severidad de las enfermedades diferentes a las del estudio clínico.
   8. Pacientes con variaciones genéticas que afectan la seguridad.
   9. Pacientes con diferentes orígenes raciales y/o étnicos. La información debe ser presentada de acuerdo a lo establecido en la Tabla 4.

Cuando la información faltante constituya un riesgo importante para la población diana, también debe señalarse como un problema de seguridad en el Módulo VI.

###### 2.3.5. Módulo V: Experiencia post-autorización

Se deben brindar los detalles y las acciones tomadas por cada problema de seguridad.

Si está disponible la información referida a la experiencia post autorización, deben proporcionarse los datos posteriores a la comercialización de su medicamento previamente autorizado o la experiencia post-autorización en otros países o regiones donde el producto ya está autorizado. Esta información es útil para la planificación de gestión de riesgos.

Si la información está disponible, se debe incluir el número y características de los pacientes expuestos en el período postautorización; uso del medicamento en la práctica clínica o cuando ha sido utilizado en indicaciones no autorizadas *(off label),* incluyendo su uso en poblaciones especiales señaladas en el apartado 2.3.4 (Módulo IV). De considerarse relevante el problema de seguridad, esta información también debe incluirse en el Módulo IV.

La información debe presentarse según lo establecido en la Tabla 5.

###### 2.3.6. Módulo VI: Riesgos identificados importantes, riesgos potenciales importantes e información faltante

Los riesgos encontrados deben ser clasificados en: identificados importantes, potenciales importantes e información faltante, según corresponda.

Asimismo, cada riesgo identificado importante y riesgo potencial importante debe ser caracterizado bajo los siguientes parámetros:

1. Nombre del riesgo.
2. Frecuencia.
3. Mecanismo potencial.
4. Fuentes de evidencia científica y robustez de la misma.
5. Factores de riesgo (del paciente, comorbilidades, medicación concomitante, dosis, períodos, factores sinergistas y aditivos, entre otros).
6. Previsibilidad (predictibilidad de un riesgo, si el factor de riesgo ha sido identificado o su posibilidad de detección en estadíos tempranos que pueda mitigar el riesgo).
7. Impacto en el individuo (efecto sobre la calidad de vida).
8. Impacto en la salud pública (severidad/resultados y seriedad/naturaleza del riesgo/reversibilidad/resultados).

En caso de información faltante, se deben considerar los siguientes parámetros:

1. Nombre de la información desconocida.

ii) Riesgo anticipado/consecuencia de la información desconocida. iii) Fuente de evidencia científica y robustez de la misma. iv) Impacto en el balance beneficio-riesgo del producto.

Tratándose de la presentación de la actualización del plan de gestión de riesgo de medicamentos, se deben incluir los nuevos riesgos identificados y potenciales importantes y la información faltante disponible desde la última presentación del plan de gestión de riesgo de los medicamentos; asimismo, para cada riesgo, debe mencionarse el nivel de evidencia científica, gravedad, impacto clínico y balance beneficio-riesgo.

Además, mencionar la justificación de la reclasificación de cada riesgo importante (por ejemplo: de un riesgo potencial a un riesgo identificado). A efecto de desarrollar el Módulo VI, entre otros, se debe considerar, según corresponda:

1. Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas importantes para las diferentes indicaciones y poblaciones.
2. Sobredosis.
3. Errores de medicación potenciales.
4. Transmisión de agentes infecciosos por la naturaleza del proceso de manufactura o los materiales involucrados.
5. Mal uso (referido a la situación en la que el medicamento es usado intencional e inapropiadamente, de acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario).
6. Uso en indicaciones no autorizadas (*off label).*
7. Los riesgos durante la gestación y lactancia.
8. Efectos en la fertilidad.
9. Otros riesgos que se consideren importantes.

Para los medicamentos de terapia avanzada se debe considerar:

i) Riesgos relacionados con las características de calidad del producto. ii) Riesgos relacionados con el almacenamiento y distribución del producto. iii) Riesgos relacionados a los procedimientos de administración de producto.

iv)Riesgos relacionados a la interacción del producto y el paciente (inmunogenicidad).

v) Riesgos relacionados a las matrices y biomateriales (biodegradación). vi) Riesgos relacionados al tiempo de latencia del producto en el paciente. vii) Riesgos relacionados a la reexposición del producto.

viii) Riesgo en los contactos cercanos (medio ambiente, contacto con virus). ix) Riesgos específicos entre padres e hijos.

##### 2.4 PARTE III: Plan de farmacovigilancia

**2.4.1.** El titular del registro sanitario debe programar las actividades de farmacovigilancia basadas en la identificación y/o caracterización de los riesgos especificados en el Módulo VI, Riesgos identificados importantes, riesgos potenciales importantes e información faltante, de la Parte II, Especificaciones de seguridad. Para cada problema de seguridad, se deben planear actividades de farmacovigilancia, de tal forma que sea proporcional al riesgo del medicamento.

Las actividades de farmacovigilancia se dividen en rutinarias y adicionales, a efectos de:

1. Caracterizar mejor los problemas de seguridad, incluyendo la gravedad, frecuencia y factores de riesgo, a fin de mantener positiva la relación beneficio-riesgo;
2. Investigar si un problema potencial de seguridad es real o no;
3. Definir las acciones a realizar en el caso de información faltante;
4. Medir la efectividad de las medidas de minimización de riesgos.

**2.4.2.** Tratándose de actividades de farmacovigilancia de rutina, el plan de farmacovigilancia debe considerar la siguiente información:

1. Procesos que aseguren la notificación de sospechas de reacciones adversas y la detección de señales, las que, según la normativa vigente, son comunicadas a la DINAVISA;
2. Monitoreo permanente del perfil de seguridad mediante la elaboración y presentación de Informes Periódicos de Seguridad a la DINAVISA, de acuerdo a lo establecido en la normatividad vigente.

Las actividades de farmacovigilancia de rutina se deben llevar a cabo para todos los medicamentos, independientemente de que sea o no necesaria la realización de medidas adicionales.

**2.4.3**. Tratándose de actividades de farmacovigilancia adicionales, el plan de farmacovigilancia debe contener la siguiente información:

1. Para cada problema de seguridad, se debe justificar la necesidad de realizar actividades adicionales y enumerarlas, detallando la información que espera sea recogida y pueda conducir a una evaluación completa de la relación beneficio-riesgo. Dichas actividades pueden ser estudios post-autorización no clínicos, clínicos o de no intervención (estudios observacionales como: Estudios de cohorte que tengan como objetivo medir la seguridad a largo plazo del medicamento, estudios de vigilancia intensiva prospectiva, registros, estudios de utilización de medicamentos, estudios multicéntricos y aquellos para medir la efectividad del plan de minimización de riesgos, entre otros), además considerar la realización de estudios de farmacocinética o nuevos trabajos preclínicos, según corresponda;
2. Para los productos biológicos, productos biotecnológicos y aquellos que opten por la vía de la similaridad, deben implementar actividades adicionales de farmacovigilancia enfocadas principalmente en la inmunogenicidad y una evaluación continua de los beneficios y

riesgos. Esto debe ser realizado para todas las indicaciones aprobadas.

La información debe ser presentada de acuerdo a lo establecido en la Tabla 6.

##### 2.5 PARTE IV: Plan de estudios de eficacia post-autorización

La información debe presentarse de acuerdo a lo establecido en la Tabla 7 del Anexo, cuando existan incertidumbres enfocadas en la eficacia.

Esta información puede omitirse si no se tiene planificado ni en curso la realización de nuevos estudios de eficacia después de otorgado el registro sanitario al medicamento.

En la información no deben incluirse los estudios de eficacia destinados a ampliar la indicación del medicamento.

##### 2.6 PARTE V: Medidas de minimización de riesgos

Debe proveer los detalles de las medidas propuestas para reducir cada uno de los riesgos importantes descritos en la Parte II, Especificaciones de seguridad, para mantener favorable la relación beneficio-riesgo. Se deben considerar las características de cada riesgo identificado importante, riesgo potencial importante e información faltante: severidad, indicación, forma farmacéutica y población diana; además, se puede generar más de una medida de minimización por cada riesgo importante.

Las actividades de minimización de riesgo se dividen en rutinarias y adicionales, para lo cual debe tenerse en cuenta lo siguiente:

###### 2.6.1 Rutinarias

La información debe ser presentada de acuerdo a lo establecido en la Tabla 8.

Se deben describir las actividades de rutina de minimización de riesgos por cada problema de seguridad relacionado a:

1. La ficha técnica, dirigida a los profesionales de la salud, información contenida principalmente en las secciones de contraindicaciones, advertencias y precauciones:
2. En el prospecto y/o en el rotulado mediato e inmediato;
3. Otras medidas de minimización de riesgo como características del envase: tamaño, forma, capacidad, color, entre otros, cuando ayuda a asegurar que el producto se utilice correctamente;
4. Condiciones específicas de uso: si está sujeto a prescripción médica o receta médica especial, entre otras.

###### 2.6.2 Adicionales

Las actividades de minimización de riesgos adicionales son propuestas por el titular de registro sanitario o dispuestas por la DINAVISA según la evaluación de las especificaciones de seguridad del medicamento, las que deben ser detalladas y justificadas para el uso seguro y eficaz del medicamento, basándose en la comunicación del riesgo y su prevención, las cuales deben ser aplicadas de acuerdo al contexto paraguayo. Cuando la minimización de riesgos se realiza a través de material educativo, este no debe ser confundido con material promocional para la comercialización. Las herramientas de comunicación para la minimización de riesgo a utilizarse pueden ser las siguientes:

1. Cartas a los profesionales de la salud.
2. Material de capacitación para el profesional de la salud.
3. Lista de verificación del prescriptor.
4. Guía educativa para los pacientes.
5. Tarjeta de control para el paciente.
6. Tarjeta informativa para el paciente.
7. Publicación de información de seguridad en el sitio web del titular de registro sanitario en caso de que lo tuviera.

La necesidad de continuar con este tipo de medidas adicionales de minimización de riesgos debe ser revisada periódicamente por el titular del registro sanitario.

La información sobre las actividades adicionales de minimización de riesgos debe ser presentada de acuerdo a lo establecido en laTabla 9.

**Evaluación de la efectividad de las actividades de minimización de riesgo adicionales.**

El éxito de las actividades de minimización de riesgos debe ser evaluado a lo largo del ciclo de vida de un producto para asegurar que la carga de las reacciones adversas se reduce al mínimo y, por lo tanto, se optimiza el balance beneficio-riesgo.

Se deben explicar, de acuerdo a lo establecido en la Tabla 9, los criterios a utilizar para verificar el éxito de la actividad para la minimización del riesgo asociado a sus productos.

Tratándose de la actualización del plan de gestión de riesgo de medicamentos, las medidas de minimización de riesgos deben incluir una evaluación del impacto de las actividades de minimización de riesgos adicionales.

En caso de que se requiera de un estudio para evaluar la efectividad de las actividades de minimización de riesgos adicionales o la DINAVISA lo solicite al identificar problemas de seguridad asociados al producto, el estudio debe ser incluido en el plan de farmacovigilancia, en la Parte III del plan de gestión de riesgo de medicamentos.

**2.7**. **PARTE VI: Resumen del Plan de Gestión de Riesgo de medicamentos.**

Debe contener la descripción del medicamento y su(s) indicación(es), además de incluir la siguiente información:

1. Resumen de los riesgos importantes identificados, potenciales e información faltante.
2. Resumen de las actividades de farmacovigilancia de rutina y adicionales propuestas para cada problema de seguridad.
3. Resumen de las medidas de minimización de riesgos de rutina y adicionales para cada problema de seguridad.

Tratándose de una actualización del plan de gestión de riesgo de los medicamentos, el resumen debe mencionar los cambios si son considerados importantes referido a lo siguiente:

i) Nuevos riesgos o cambios en un riesgo importante (o remoción de un problema de seguridad que ya no se considera importante); ii) Inclusión o eliminación de las medidas adicionales de minimización de riesgos;

iii) Cambios importantes en el plan de farmacovigilancia (por ejemplo, nuevos estudios o la finalización de los estudios en curso).

La información debe ser presentada según lo establecido en la Tabla 10.

##### 2.8 PARTE VII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Debe incluir las citas bibliográficas utilizadas en la elaboración del plan de gestión de riesgo de medicamentos.

**2.9 PARTE VIII: ANEXOS**

Debe incluir todas las Tablas señaladas en este Anexo A.

#### 6. LISTA DE TABLAS

* **Tabla 1:** Parte l. Generalidades del medicamento
* **Tabla 2:** Parte II. Especificaciones de seguridad.

Módulo II Especificaciones de seguridad no clínica.

* **Tabla 3:** Parte II. Especificaciones de seguridad.

Módulo III Exposición en ensayos clínicos.

* **Tabla 4:** Parte ll. Especificaciones de seguridad.

Módulo IV Población no estudiada en ensayos clínicos.

* **Tabla 5:** Parte ll. Especificaciones de seguridad.

Módulo V Experiencia post-autorización.

* **Tabla 6:** Parte III Plan de farmacovigilancia.

Actividades adicionales de farmacovigilancia

* **Tabla 7:** Parte IV Plan de estudios de eficacia post-autorización.
* **Tabla 8:** Parte V Medidas de minimización de riesgos.

Actividades rutinarias de minimización de riesgos.

* **Tabla 9:** Parte V Medidas de minimización de riesgos.

Actividades adicionales de minimización de riesgos.

* **Tabla 10:** Parte VI Resumen del Plan de Gestión de Riesgo medicamentos.

**TABLA 1 PARTE I: GENERALIDADES DEL MEDICAMENTO**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nombre comercial y principio(s) activo(s):** |  |  |
| **Grupo Farmacoterapéutico (código ATC)** |  |  |
| **Número de medicamentos a los que se aplica este Plan de Gestión de Riesgo de medicamentos (PGR)** |  |  |
| **Fecha y país de la primera autorización en el mundo** |  |  |
| **Fecha y país del primer lanzamiento en el mundo** |  |  |
| **Fecha de cierre del PGR** |  |  |
| **Fecha de autorización de la versión y número de versión del PGR** |  |  |
| **Para cada principio activo incluido en el PGR** | |  |
| **Breve descripción del medicamento** | ● | Clase química |
|  | ● | Resumen de su mecanismo de acción |
|  | ● | Información sobre su composición y origen (ejemplo, el origen de las sustancias activas de los productos biológicos, adyuvantes pertinentes o residuos de vacunas) |
| **Indicaciones** | ● | Actual |
|  | ● | Propuesta (si es aplicable) |
| **Dosificación** | ● | Actual |
|  | ● | Propuesta (si es aplicable) |
| **Forma farmacéutica y concentración** | ● | Actual |
|  | ● | Propuesta (si es aplicable) |

**TABLA 2**

**PARTE II. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD**

#### MÓDULO II ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD NO CLÍNICAS

|  |  |
| --- | --- |
| **Problema de seguridad (a partir de estudios no clínicos** | **Relevancia para el uso humano** |
| Toxicidad, incluyendo:   * Toxicidad aguda incluyendo resultados importantes de los estudios farmacológicos de seguridad (ej: cardiovasculares, incluyendo prolongación del intervalo QT potencial, SNC, entre otros) * Toxicidad a dosis repetidas (por órgano diana) * Genotoxicidad * Carcinogenicidad * Toxicidad en el desarrollo y reproducción   (mencionar si el medicamento puede ser utilizado en mujeres en edad fértil) |  |
| Otros datos o información relacionada con toxicidad |  |

**TABLA 3**

#### PARTE II. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD MÓDULO III EXPOSICIÓN EN ENSAYOS CLÍNICOS

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1- Duración de la exposición** | | | | | | | |  | |
| **Acumulativo de todas las indicaciones (tiempo/persona)** | | | | | | | |  | |
| Duración de la exposición Adaptado al medicamento) | | (Ser | | N° Personas | | | | Tiempo/Persona | |
| Ej: ˂ 1 m | |  | |  | | | |  | |
| 1 a ˂ 3 m | |  | |  | | | |  | |
| 3 a ˂ 6 m | |  | |  | | | |  | |
| ≥ 6 m etc. | |  | |  | | | |  | |
| **Total, paciente - tiempo** | |  | |  | | | |  | |
|  | |  | | | | | |  | |
| **Indicación** | |  | |  | | | |  | |
| Duración de la exposición | |  | |  | | | |  | |
| Ej: ˂ 1 m | |  | |  | | | |  | |
| 1 a ˂ 3 m | |  | |  | | | |  | |
| 3 a ˂ 6 m | |  | |  | | | |  | |
| ≥ 6 m etc. | |  | |  | | | |  | |
| **Total, paciente – tiempo por indicación** | |  | |  | | | |  | |
| **2- Grupo de Edad y Sexo** |  | |  | | |  |  | | | |
| **Grupo de edad** |  | | **Persona** | | |  | **Tiempo - persona** | | | |
|  | **M** | |  | | **F** | **M** |  | | **F** | |
| Prematuros |  | |  | |  |  |  | |  | |
| Recién nacidos a término (0 a 27 días) |  | |  | |  |  |  | |  | |
| Bebés (28 días a 23 meses) |  | |  | |  |  |  | |  | |
| Niños (2 a 11 años) |  | |  | |  |  |  | |  | |
| Adolescentes (12 a 17 años) |  | |  | |  |  |  | |  | |
| Adultos (18 a 64 años) |  | |  | |  |  |  | |  | |
| Ancianos |  | |  | |  |  |  | |  | |
| 65-74 |  | |  | |  |  |  | |  | |
| 75-84 |  | |  | |  |  |  | |  | |
| 85 + años |  | |  | |  |  |  | |  | |
| Total |  | |  | |  |  |  | |  | |
| **Indicación 1** |  | |  | | |  |  | | | |
| **Grupo de edad** |  | | **Persona** | | |  | **Tiempo - persona** | | | |
|  | **M** | |  | | **F** | **M** |  | | **F** | |
| Grupo de edad 1 |  | |  | |  |  |  | |  | |
| Grupo de edad 2, etc. |  | |  | |  |  |  | |  | |
| Total |  | |  | |  |  |  | |  | |

**MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA Página:**

**Vigente desde: …… / ……. /2024**

*(continuación de TABLA 3)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **3- Dosis** |  |  |
| **Dosis de exposición** | **Persona** | **Tiempo -persona** |
| Nivel de dosis 1 |  |  |
| Nivel de dosis 2, etc. |  |  |
| Total |  |  |
| **Indicación 1** |  |  |
| **Dosis de exposición** | **Persona** | **Tiempo-persona** |
| Nivel de dosis 1 |  |  |
| Nivel de dosis 2, etc. |  |  |
| Total |  |  |

**TABLA 4**

#### PARTE II. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD MÓDULO IV POBLACIÓN NO ESTUDIADA EN ENSAYOS CLÍNICOS

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Capacidad para detectar el evento adverso** | **Limitación del ensayo clínico** | **Discusión de las implicaciones para población diana** |
| *Aquellas reacciones adversas poco frecuentes (podría ser apropiado elegir otra frecuencia de reacciones adversa)* | *Por ejemplo: 12.600 pacientes estuvieron expuestos durante todo el programa de ensayos clínicos* | *Por ejemplo: las reacciones adversas con una frecuencia por encima de 1 en 4.200 podrían ser detectadas a pesar de no contar con una incidencia reportada previamente en otros estudios* |
| *Debido a la exposición prolongada* | *Por ejemplo: 3000 mujeres estuvieron expuestas a X por más de 4 años, tiempo durante el cual no se produjo ningún caso de carcinoma endometrial.*  *42 mujeres en el grupo tratado, experimentaron hiperplasia endometrial en comparación con 35 en el grupo que no estuvo expuesto al medicamento* | *Por ejemplo: al parecer, no hay una relación causal entre la proliferación endometrial y el estar expuesto a X durante los primeros 4 años de tratamiento. Se piensa que*  *X…….* |
| *Debido a los efectos acumulativos* | *Por ejemplo, toxicidad en órganos específicos.* |  |
| *Aquellos de larga duración* |  |  |

##### Efecto de los criterios de exclusión en el plan de desarrollo de ensayos clínicos

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Los criterios de exclusión que permanecerán como contraindicaciones** | | |
| **Criterio** | **Implicaciones para la población diana** | |
| 1 |  | |
| 2, etc. |  | |
| **Los criterios de exclusión que NO deben permanecer como contraindicaciones** | | |
| **Criterio** | **Justificación (¿Por qué es criterio de exclusión)** | **Justificación para no ser una contraindicación** |
| 1 |  |  |
| 2, etc. |  |  |

**TABLA 5**

**PARTE II. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD**

**MÓDULO V EXPERIENCIA POST-AUTORIZACIÓN**

|  |  |
| --- | --- |
| **Problema de seguridad** | |
| **Antecedentes del problema** |  |
| **Fuentes de evidencia** |  |
| **Acción tomada** |  |
| **Países afectados** |  |
| **Fechas de acción** |  |

##### Lista acumulativa

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Problemas de seguridad 1** | |  |  |
| **País(es)** | **Acción Tomada** | **Comentario** | **Fecha(s)** |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**TABLA 6**

**PARTE III PLAN DE FARMACOVIGILANCIA**

#### ACTIVIDADES ADICIONALES DE FARMACOVIGILANCIA

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estudio** (nombre corto del estudio) **Estado**  (planificado / en ejecución / finalizado) | **Resumen de los objetivos** | **Problemas de seguridad abordados** | **Hitos**  **(tiempo estimado del estudio)** | **Fecha límite de entrega** |
| *Ejemplo:*  *Estudio observacional de cohorte*  *Planificado* | *Ejemplo:*  *Evaluar durante*  *mínimo de 1 año la incidencia de todos los eventos adversos de especial interés y la causa de*  *mortalidad en pacientes con*  *lupus eritematoso* | *Ejemplo:*   * Infecciones   *graves (incluyendo infecciones oportunistas graves y leucoencefalopatía multifocal progresiva)*   * *Neoplasias*   *malignas (incluyendo cáncer de piel no melanoma)*   * *Reacciones*   *graves a la Perfusión*   * *Reacciones de hipersensibilidad* * *Eventos*   *psiquiátricos graves trastornos del humor, ansiedad y suicidio).* | *Presentaci ón del*  *Protocolo* | *31-01-20*  *16* |
| *Presentaci ón del Reporte*  *final* | *31-12-20*  *18* |

**TABLA 7**

#### PARTE IV PLAN DE ESTUDIOS DE EFICACIA POST-AUTORIZACIÓN

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Título del estudio**  (Nombre del estudio)  **Estado** (planificado, en ejecución) | **Objetivo s** | **Incertidumbres enfocadas en la eficacia** | **Hitos**  **(tiempo estimado del estudio)** | **Fecha límite de entrega** |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

**TABLA 8**

**PARTE V MEDIDAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS**

#### ACTIVIDADES RUTINARIAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS

|  |  |
| --- | --- |
| **Problema de seguridad** | **Descripción de las actividades rutinarias** |
|  |  |
|  |  |

**TABLA 9**

**PARTE V MEDIDAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS**

#### ACTIVIDADES ADICIONALES DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS

|  |  |
| --- | --- |
| **Problema de Seguridad** | |
| **Acción(es) propuesta(s)** |  |
| **Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)** |  |
| **Justificación de la propuesta** |  |
| **Criterios a utilizar para verificar el texto de la actividad para la minimización**  **(Evaluación de la efectividad de las**  **actividades de minimización de riesgos)** |  |

**TABLA 10**

#### PARTE VI RESUMEN DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO DE MEDICAMENTOS

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Breve descripción de la Epidemiología de la(s) enfermedad(es) para la(s) que esté(n)**  **Indicada(s)** |  |  |  |
| *(Texto)*  *(Texto)* | |  |  |
| **Problemas de seguridad** | **Objetivo de la actividad propuesta** | **Actividades de farmacovigilancia (rutinarias y adicionales)** | **Medidas de minimización de riesgo (rutinarias y adicionales)** |
| **Riesgos identificados importantes** | |  |  |
| **Riesgo 1** | |  |  |
| **Riesgo 2** | |  |  |
| **Riesgos potenciales importantes** | |  |  |
| **Riesgo 1** | |  |  |
| **Riesgo 2** | |  |  |
| **Información faltante** | |  |  |
| **Riesgo 1** | |  |  |
| **Riesgo 2** | |  |  |

# ANEXO B

ELABORACIÓN DE LOS INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD

**ANEXO B**

## ELABORACIÓN DE LOS INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD

#### 1. ESTRUCTURA DEL INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD

##### 1.1. Formato del Informe Periódico de Seguridad

El Informe Periódico de Seguridad (IPS) debe contener la información indicada a continuación, teniendo en cuenta que todas las secciones deben ser completadas y, cuando no se disponga de la información, debe justificarse debidamente.

##### a) Portada

* Número del IPS, el cual corresponde a un correlativo designado por el Titular de Registro Sanitario del medicamento.
* Nombre comercial y DCI del medicamento.
* Forma farmacéutica y presentaciones del medicamento.
* Nombre y dirección del TRS.
* Periodo que cubre el IPS.
* Fecha internacional de nacimiento (o IBD por sus siglas en inglés:

International Birth Date)

* Fecha de autorización y número de registro sanitario en Paraguay.
* Fecha de corte de información (FCI, o DLP por sus siglas en inglés: Data Lock Point).
* Nombre, firma y correo electrónico del responsable de aprobar el IPS.
* Fecha de aprobación del IPS.
* Declaración de confidencialidad y veracidad de la información contenida en el documento.

##### b) Resumen ejecutivo

Esta sección proporciona un resumen de la información más importante contenida en el IPS; incluye Io siguiente:

* Periodo del IPS que cubre el presente informe.
* Breve referencia de las características del medicamento: mecanismo de acción, clasificación terapéutica, indicaciones, dosificación, vía de administración y forma farmacéutica.
* Estimación acumulada de la exposición en:
* Sujetos en ensayos clínicos.
* Pacientes expuestos en el intervalo de post-autorización, en los países donde se comercializa el medicamento.
* Datos generales de casos individuales de sospecha de RAM, evento adverso, evento supuestamente atribuible a la vacunación e inmunización o eventos adversos de especial interés o cualquier otro problema de seguridad relacionado a los medicamentos.
* Número de países en los que está autorizado el medicamento.
* Resumen de eventos de seguridad presentados durante los estudios clínicos dentro del periodo reportado.
* Resumen de medidas adoptadas o propuestas por razones de seguridad, incluyendo cambios significativos en la información de referencia del producto, así como otras actividades de minimización de riesgo.
* Generación de señales: señales nuevas, en curso y cerradas.
* Resumen de la evaluación general del balance beneficio-riesgo.
* Conclusiones que incluyan el resultado de las evaluaciones de seguridad identificadas en el periodo reportado, el estado de la implementación de cambios en la información de seguridad del medicamento en el país, así como el resultado de la evaluación beneficio-riesgo.

##### c) Índice

En esta sección se enuncian los contenidos del IPS y las páginas respectivas donde encontrar la información.

##### d) Listado de tablas

Enumerar el nombre de las tablas utilizadas en el IPS, así como la página donde están ubicadas cada una.

**e) Listado de anexos**

Enumerar los títulos de los anexos incluidos en el IPS.

##### f) Listado de abreviaturas

Realizar un listado en orden alfabético de todas las abreviaturas, con el respectivo significado, empleadas en el IPS.

##### g) Introducción

Incluir la siguiente información:

* Características del medicamento: descripción, mecanismo de acción, clasificación terapéutica, indicación, dosis, vía de administración y forma farmacéutica.
* IBD y el país donde se registró por primera vez el medicamento.
* Número o versión del IPS, así como el periodo de tiempo que cubre.
* Breve descripción de la(s) indicación(es) aprobada(s), posología(s), así como la población tratada.
* Breve descripción y explicación de cualquier información que no haya sido incluida en el informe.

##### h) Situación mundial de la autorización en el mercado

Describir el estado de autorización de cada país donde se encuentre autorizado el medicamento, incluyendo como mínimo la información solicitada en la Tabla 1, de preferencia en orden cronológico.

##### i) Acciones adoptadas por las autoridades reguladoras o por el TRS, por razones de seguridad en el periodo del IPS

Incluir detalles de las acciones de seguridad adoptadas en los países donde se comercializa el medicamento, durante el periodo cubierto por el IPS. Asimismo, debe indicar la razón que motiva la adopción de dicha acción de seguridad.

##### ● Acciones relacionadas con su uso en investigación

* Denegación de la autorización de un ensayo clínico por razones éticas o de seguridad.
* Suspensión parcial o completa de un ensayo clínico o finalización precoz de un ensayo clínico en curso debido a hallazgos de seguridad o falta de eficacia.
* Retiro del producto en investigación o el comparador.
* Actividades de gestión de riesgo, incluyendo:
  + Modificaciones al protocolo por motivo de seguridad o eficacia (por ejemplo: cambio de dosis, cambios en los criterios de inclusión/exclusión del estudio, intensificación de monitoreo al sujeto, limitación en la duración del ensayo).
  + Restricción en la población de estudio o indicaciones.
  + Cambios en el documento de consentimiento informado en relación con los problemas de seguridad.
  + Cambios de formulación.
  + lnformes relacionados con la seguridad, solicitado por la agencia reguladora.
  + Emisión de comunicados a los investigadores o profesionales de la salud.
  + Planes para nuevos estudios dirigidos a problemas de seguridad.

##### ● Acciones relacionadas con la etapa de comercialización

* Denegación de autorización de comercialización, ya sea de forma general o para una indicación específica, incluyendo los casos de desistimiento voluntario de la solicitud por parte del TRS (especificando las razones).
* Denegación de la renovación de la autorización sanitaria

(especificando las razones).

* Acciones tomadas por motivos de defectos en el producto o problemas de calidad.
* Suspensión o cancelación del registro sanitario o retiro del mercado.
* Suspensión de la comercialización del medicamento por el TRS.
* Actividades de gestión del riesgo, incluyendo:
  + Restricciones significativas en la distribución o introducción de algunas medidas de minimización del riesgo.
  + Cambios significativos relacionados con la seguridad en las indicaciones terapéuticas o en la población tratada.
  + Comunicados enviados a los profesionales de la salud
  + Nuevos requisitos referidos a acciones adicionales de farmacovigilancia, solicitados por las agencias reguladoras (programas de pacientes o estudios post-comercialización).

##### j) Cambios en la información de seguridad del producto

Debe utilizarse como referencia la última información de seguridad del producto farmacéutico elaborada por el TRS, debiendo describirse los cambios realizados durante el periodo cubierto por el IPS, como modificaciones en el prospecto y/o ficha técnica (nuevas contradicciones, interacciones, reacciones adversas, precauciones, advertencias, hallazgos importantes de estudios clínicos en curso y terminados, así como los hallazgos no clínicos significativos como estudios de carcinogenicidad).

Los cambios realizados deben contener como mínimo la siguiente información ● Sección actualizada.

* Información previa.
* Cambios realizados.
* Fecha de la modificación.

##### k) Pacientes expuestos

Se debe proporcionar una estimación de la exposición de pacientes al medicamento en el periodo que cubre el IPS. Dado que es difícil obtener una estimación exacta, se pueden utilizar métodos alternativos, debe proporcionar el cálculo de la estimación, así como el método empleado para tal efecto; como pacientes-días exposición, número de prescripciones. Si estas medidas no están disponibles puede utilizarse el concepto de "dosis diaria definida, DDD". Si esta u otras medidas más precisas no están disponibles, entonces debe proporcionarse la cantidad del producto total vendido para estimar la exposición de pacientes, tales como unidades de peso o número de dosis (en unidades). El método utilizado debe ser explicado.

* **Exposición acumulada de sujetos en los ensayos clínicos** La información referente a la exposición acumulada de pacientes en estudios clínicos durante el periodo cubierto por el IPS incluye los estudios clínicos realizados a nivel nacional e internacional. Esta información debe ser presentada considerando como mínimo Io indicado en las Tablas 2 y 3.

Es importante especificar diferencias importantes entre los ensayos como dosis, vías de administración o poblaciones de pacientes.

* **Exposición acumulada de pacientes durante la post-comercialización.**

Los datos deben presentarse de acuerdo a las siguientes categorías:

* + Exposición general post-comercialización (no en ensayos clínicos): se debe proporcionar una estimación total de pacientes expuestos. Los datos deben presentarse considerando como mínimo: indicación terapéutica, sexo, edad, dosis y país. Cuando aplique, además se puede incluir dependiendo del producto, otras variables, tales como el número de vacunas, vías de administración y la duración del tratamiento.
  + Cuando existan patrones en los reportes que indiquen una posible señal de seguridad, se deben presentar los datos de exposición de los subgrupos correspondientes.
  + Uso post-comercialización en poblaciones especiales.

Cuando el medicamento se haya usado en poblaciones especiales, se debe proporcionar la información disponible sobre el número acumulado de pacientes expuestos y el método para calcularlo. Esta información debe ser presentada de preferencia tomando en consideración Io siguiente:

* + - Población pediátrica.
    - Población geriátrica.
    - Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
    - Pacientes con insuficiencia hepática, cardiaca o renal.
    - Pacientes con comorbilidades relevantes.
    - Poblaciones con polimorfismos genéticos relevantes.
    - Mujeres embarazadas con virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
    - Otras poblaciones especiales. ➔ Otros usos post-comercialización:

Si el TRS tiene conocimiento de patrones de uso del medicamento (sobredosis, abuso, mal uso y usos fuera de las indicaciones aprobadas) y considera relevantes para la interpretación de los datos de seguridad, debe hacer una breve descripción de los mismos. El TRS puede comentar si el uso fuera de las indicaciones aprobadas se encuentra basado en guías clínicas, evidencia de ensayos clínicos o ausencia de alternativas terapéuticas autorizadas disponibles para esta indicación. Si la información cuantitativa de su uso está disponible, esta debe ser proporcionada.

##### l) Presentación tabulada de datos de eventos adversos en forma resumida

En esta sección se deben presentar el resumen del acumulado de eventos adversos serios de los ensayos clínicos, así como las RAM y eventos adversos presentados durante la fase post-comercialización, que hayan sido reportados al TRS desde la IBD.

* **Tabla resumen del acumulado de los eventos adversos serios de los ensayos clínicos** (Tabla 4).

En esta sección se deben presentar, en forma acumulada, los eventos adversos serios provenientes de los ensayos clínicos desde IBD hasta el DLP del informe actual. El TRS debe explicar cualquier omisión de los datos (por ejemplo, los datos de los ensayos clínicos pueden estar no disponibles para los productos comercializados desde hace varios años).

Los datos se deben presentar por Clasificación por Órganos y Sistemas (COS, o SOC por sus siglas en inglés: *System Organ Class*), tanto para el producto de investigación, así como para el comparador (comparador activo, placebo). De ser posible, mostrar las tabulaciones de los eventos adversos serios presentándolos por ensayo, indicación, vía de administración u otras variables.

Los datos presentados de los eventos adversos serios de los ensayos clínicos, deben considerar las siguientes características:

* + Sólo deben señalarse los eventos adversos serios.
  + Para la codificación de los eventos adversos se sugiere emplear la terminología del MedDRA y especificar de acuerdo al nivel de SOC y al Término Preferido (o PT por sus siglas en inglés: *preferred term*)
  + Las tabulaciones deben incluir información de los ensayos clínicos ciegos (cuando aplique) y no ciegos.
* **Tabla resumen del acumulado de RAM o ESAVI proveniente de fuentes de datos post-comercialización** (Tabla 5).

Se debe proporcionar las reacciones adversas o ESAVI desde la IBD hasta DLP del IPS, es importante considerar:

* + Reacciones adversas reportadas espontáneamente, incluyendo los reportes de los profesionales de la salud, consumidores, literatura científica, entre otros.
  + La información debe estar organizada a nivel de SOC y PT.

##### m) Resumen de hallazgos relevantes de ensayos clínicos (Tabla 6)

En esta sección se proporciona un breve resumen de la información relevante de los ensayos clínicos realizados durante el periodo del IPS, así como la información de nuevos hallazgos en materia de eficacia/efectividad y seguridad.

De ser posible, incluir información sobre la falta de eficacia en ensayos clínicos para la evaluación del balance beneficio-riesgo.

La información relevante se puede categorizar por sexo y edad

(particularmente niños versus adultos), indicación, dosis y país.

Incluir un listado de los ensayos clínicos terminados o en curso en la etapa post- comercialización diseñados con el objetivo de identificar, caracterizar o cuantificar un problema de seguridad o confirmar el perfil de seguridad del medicamento.

La información a considerarse puede provenir de:

* Ensayos clínicos terminados.
* Ensayos clínicos en curso.
* Otros que considere pertinente.

##### n) Hallazgos en estudios observacionales (no intervencionales) (Tabla 7)

Incluir información relevante de los hallazgos de seguridad con impacto potencial en la evaluación beneficio / riesgo proveniente de estudios no intervencionales, estudios epidemiológicos, registros, programas de vigilancia activa y estudios de utilización de medicamentos patrocinados por el TRS.

##### Otra información

* Proporcionar información de seguridad proveniente de cualquier otra fuente de estudios, incluyendo los resultados de análisis combinados o metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados.
* Suministrar información relevante sobre los patrones de errores de medicación y errores de medicación potenciales, incluso cuando no se asocian con resultados adversos.

Dicha información puede ser relevante para la interpretación de los datos de seguridad o la evaluación global del balance beneficio-riesgo del medicamento.

* Incluir los principales hallazgos de seguridad provenientes de estudios no clínicos *in vivo e in vitro,* en curso o terminados durante el periodo del IPS (por ejemplo: carcinogenicidad, teratogenicidad, toxicidad, reproducción o estudios de inmunogenicidad, entre otros).
* El TRS puede incluir los hallazgos nuevos e importantes de seguridad publicados en la literatura científica, de los cuales haya tomado conocimiento, siempre y cuando sea relevante para la evaluación del medicamento.
* Si el TRS elabora múltiples IPS para un solo principio activo (cubriendo para diferentes indicaciones o formas farmacéuticas), entonces debe resumir los hallazgos más importantes de los mismos.
* Los datos de ensayos clínicos registrados que indiquen falta de eficacia de medicamentos utilizados para tratar o prevenir enfermedades y que puedan reflejar un riesgo para la vida, se deben mencionar en esta sección.

##### o) Información de último momento

Se debe incluir información importante sobre seguridad, eficacia y efectividad potencialmente importante, que haya sido presentada después del DLP, y durante el periodo de elaboración del IPS (90 días de calendario). También se debe informar cualquier cambio significativo en la información de seguridad del producto, por ejemplo: contraindicaciones, advertencias, precauciones, nueva reacción adversa, entre otros.

##### p) Revisión de señales: Nuevas, en curso a cerradas (Tabla 8)

Se debe incluir información de señales de seguridad que se hayan cerrado (es decir aquellas en las que se completó la evaluación) durante el periodo del IPS, así como de las señales que se encuentran en curso y en las que el TRS ya ha adelantado un proceso de revisión o evaluación.

La nueva información de importancia clínica de una señal ya cerrada durante el periodo de presentación del IPS también constituye una nueva señal, otros ejemplos incluyen:

* Cambios clínicamente significativos en la gravedad del riesgo.
* Aumento en la frecuencia del riesgo identificado en una determinada subpoblación.
* Riesgo potencial que, si se confirma, podría justificar una nueva advertencia, precaución o restricción en la indicación en la población, u otras actividades de minimización de riesgos.

Si alguna agencia reguladora solicitó al TRS realizar una investigación para obtener información sobre un tema específico (no considerado una señal), la información se puede incluir en esta sección.

**q) Evaluación de señales y riesgos**

En esta sección el TRS debe suministrar información acerca de:

##### ● Resumen de los aspectos de seguridad

Se debe proveer información en forma resumida acerca de los aspectos de seguridad del medicamento, la cual comprende: Riesgos identificados importantes, riesgos potenciales importantes e información desconocida.

Los riesgos importantes identificados o potenciales pueden incluir: Reacciones adversas importantes, interacciones con otros medicamentos, interacciones con alimentos u otras sustancias, errores de medicación, efectos de la exposición ocupacional y efectos de clase farmacológica.

##### ● Evaluación de señales

Incorporar un resumen de los resultados de las evaluaciones de todas las señales de seguridad cerradas durante el periodo del IPS. Una señal de seguridad se puede cerrar después de la evaluación porque fue rechazada o porque se determinó que era un riesgo potencial o identificado. Por lo tanto, se pueden definir 2 tipos de señales:

* Las consideradas “falsas" después de la evaluación sobre la base de un criterio médico y una valoración científica de la información disponible.
* Aquellas señales que han sido categorizadas como un riesgo potencial o identificado, incluyendo la falta de eficacia. Para ambos tipos de señales cerradas, debe incluirse una descripción de la evaluación de cada señaI con el fin de describir claramente la base sobre la cual la señal fue refutada o considerada como un riesgo potencial o identificado.

Cuando varias evaluaciones se puedan incluir en las 2 categorías de señales, la información se puede presentar en el siguiente orden:

* Señales cerradas y refutadas.
* Señales cerradas clasificadas como riesgos potenciales importantes.
* Señales cerradas clasificadas como riesgos identificados importantes.

Señales cerradas clasificadas como riesgos potenciales no importantes.

* Señales cerradas clasificadas como riesgos identificados no importantes.

Si fuese necesario, la evaluación de las señales se puede presentar por indicación o por población expuesta.

Cada evaluación de señal debe incluir la siguiente información según corresponda:

* Fuente u originador de la señal.
* Antecedentes relevantes para la evaluación.
* Métodos de evaluación, que incluyen las fuentes de datos, criterios de búsqueda y términos específicos.
* Resultados que incluyan un resumen y análisis crítico de los datos considerados en la evaluación de la señal. También puede incluir una descripción de una serie de casos o un reporte de caso de seguridad.
* Discusión.
* Conclusiones.

##### ● Evaluación de riesgos y nueva información

Esta sección debe incluir una evaluación crítica de la información sobre nuevos riesgos que no estén considerados en las secciones anteriores. Incluir la nueva información que haya surgido en el periodo del informe, referida a un riesgo conocido, y que no constituya una señal (ejemplo: información que confirma un riesgo potencial como un riesgo identificado o información que conduce a una caracterización adicional de un riesgo ya conocido).

La evaluación debe incluir la siguiente información: Fuentes de la nueva información, antecedentes relevantes para la evaluación, método de evaluación (incluyendo las fuentes de datos, criterios de búsqueda y enfoque analítico), resultados (análisis crítico de los datos considerados en la evaluación del riesgo), discusión y conclusiones.

La nueva información se puede organizar de la siguiente manera:

* Nueva información sobre riesgos potenciales importantes
* Nueva información sobre riesgos importantes identificados.
* Nueva información sobre otros riesgos potenciales no clasificada como importante.

Nueva información sobre otros riesgos identificados no clasificados como importantes.

* Actualización de la información faltante.

La(s) evaluación(es) de la nueva información y la(s) actualización(es) de información faltante se pueden incluir en esta sección del IPS. Cada evaluación debe incluir la siguiente información según corresponda

* Fuente de la nueva información.
* Antecedentes relevantes para la evaluación.
* Método(s) de evaluación, incluyendo fuentes de datos, criterios de búsqueda y enfoques analíticos.
* Resultados: Resumen y análisis de los datos considerados en la evaluación de riesgos.
* Discusión.
* Conclusión, incluyendo si la evaluación apoya o no una actualización de la caracterización de cualquiera de los riesgos potenciales y riesgos identificados en la sección de

"Caracterización de los riesgos".

##### ● Caracterización de los riesgos

Los riesgos potenciales importantes e identificados se caracterizan basándose en los datos acumulados del medicamento, es decir, no se limita al periodo del IPS. La caracterización de los riesgos puede incluir la siguiente información.

* Frecuencia.
* Número de casos (numerador) y precisión de la estimación, teniendo en consideración la fuente de los datos.
* Extensión de uso (denominador) expresado como número de pacientes o paciente-tiempo y precisión de la estimación.
* Estimación del riesgo relativo (precisión de la estimación) Estimación del riesgo absoluto (precisión de la estimación).
* Impacto en el paciente.
* Impacto en la salud pública.
* Características de los pacientes relacionados con el riesgo (edad, embarazo/Lactancia, insuficiencia hepática/renal, comorbilidades relevantes, polimorfismos genéticos, severidad de la enfermedad, entre otros).

Dosis, vía de administración.

* Duración del tratamiento, periodo de riesgo
* Prevención del riesgo (grado de predicción, posibilidad para la monitorización de una reacción adversa o parámetro de laboratorio).
* Reversibilidad.
* Mecanismo potencial de ocurrencia.
* Nivel de evidencia y su incertidumbre.

Para el caso de los informes realizados para un medicamento que tiene varias indicaciones, formas farmacéuticas o vías de administración, en los que existen diferencias significativas en los riesgos potenciales e identificados, se puede presentar la información teniendo en cuenta las siguientes consideraciones: Riesgos relativos al principio activo, riesgos relacionados a una forma farmacéutica específica o vía de administración (incluir la exposición ocupacional), riesgos relacionados a una población específica, así como los riesgos asociados con el uso sin prescripción médica (para fármacos disponibles con o sin prescripción médica).

##### ● Efectividad de la minimización de riesgo (si aplica)

En esta sección se debe resumir la información relevante de la efectividad y/o las limitaciones de las medidas de minimización de riesgos para los riesgos importantes identificados durante el periodo cubierto por el IPS.

La información sobre la efectividad de las actividades de minimización de riesgos en cualquier país que puedan tener utilidad en otros países son de particular interés. La información de las medidas aplicadas en otros países puede ser resumida por país, si es aplicable o relevante.

##### r) Evaluación del beneficio

Comprende la información de referencia y la recientemente identificada sobre los beneficios del medicamento que apoya la evaluación del balance beneficio- riesgo.

##### ● Información importante

Incluye la información sobre eficacia y efectividad del medicamento, conocida durante el periodo del IPS, sobre la cual se fundamenta la evaluación del beneficio. Esta información se debe relacionar con la

indicación autorizada para el medicamento. Si el medicamento presenta varias indicaciones, poblaciones o vías de administración, la información se debe caracterizar por separado para estos factores, cuando sea relevante.

**● Nueva información identificada sobre eficacia/efectividad** En esta sección se debe incluir la nueva información disponible sobre eficacia y efectividad del medicamento en las indicaciones autorizadas, durante el periodo del IPS.

##### ● Caracterización de los beneficios

Esta sección debe proporcionar una integración de la información de referencia sobre los beneficios del medicamento y cualquier información nueva relevante disponible en el periodo del IPS, para las indicaciones aprobadas. Se debe realizar una evaluación crítica tanto de los aspectos que apoyan la evidencia, así como de las limitaciones de las mismas sobre la eficacia/efectividad. Para la presentación de la información se pueden considerar los siguientes puntos: breve descripción de la evidencia del beneficio (incluyendo el comparador, el tamaño del efecto, rigor estadístico, deficiencias y fortalezas de la metodología y consistencia de los resultados entre los estudios), nueva información que cuestiona la validez de una variable alternativa o subrogada (si aplica), importancia clínica del tamaño del efecto, generalización de la respuesta al tratamiento en las poblaciones de pacientes, adecuación de la caracterización de la relación dosis-respuesta, duración del efecto, eficacia comparativa y una determinación de la medida en que los resultados de la eficacia de los estudios clínicos puedan ser generalizados a las poblaciones de pacientes tratados en la práctica clínica.

##### s) Análisis del balance beneficio-riesgo para las indicaciones aprobadas

En esta sección se integran los aspectos más relevantes de la información aportada en las secciones anteriores sobre los beneficios y riesgos del medicamento.

##### ● Contexto beneficio-riesgo

Proporcionar una breve descripción de la necesidad médica del medicamento en las indicaciones aprobadas, incluyendo un resumen de las alternativas al tratamiento (médico, quirúrgico, otros o ningún tratamiento).

##### ● Evaluación del balance beneficio-riesgo

Para los medicamentos autorizados con más de una indicación, el perfil beneficio-riesgo debe ser evaluado y presentado en forma individual para cada indicación. Si existen diferencias importantes entre poblaciones para una misma indicación, la evaluación beneficio-riesgo debe ser presentada por grupo poblacional de ser posible. La evaluación beneficio/riesgo debe tomar en cuenta los siguientes elementos:

La información relevante sobre los riesgos y beneficios.

* El contexto de uso del medicamento: condición a tratar, prevenir o diagnosticar; su intensidad; gravedad y población a ser tratada.
* Con respecto al beneficio, se debe tener en cuenta su importancia clínica, duración y grado en que se pueda generalizar, así como la evidencia de la eficacia en los pacientes que no responden a otras terapias y tratamientos alternativos.
* Con respecto al riesgo, considerar su importancia clínica, por ejemplo: Naturaleza de la toxicidad, gravedad, frecuencia, grado en el que se puede prevenir, reversibilidad, impacto en los pacientes, usos fuera de las indicaciones aprobadas, nuevo uso o mal uso.
* La fuerza, debilidad e incertidumbre de la evidencia debe ser considerada en la evaluación beneficio/riesgo. Asimismo, se debe describir la forma en la que impacta la incertidumbre en la evaluación de los beneficios y riesgos.
* Se debe proporcionar una explicación clara de la metodología utilizada para desarrollar la evaluación beneficio/riesgo:
* Los supuestos, las consideraciones y el juicio o ponderación que apoyan las conclusiones de la evaluación beneficio-riesgo, deben ser claros.
* Si se proporciona una evaluación formal cuantitativa o semicuantitativa del beneficio-riesgo, debe incluirse un resumen de los métodos.

➔ Cuando se solicita una nueva información importante o se ha solicitado un IPS específico a solicitud de la DINAVISA, se debe presentar un análisis detallado de los beneficios y los riesgos. Por

el contrario, cuando se dispone de poca información nueva durante el intervalo del informe, el enfoque principal de la evaluación beneficio/riesgo podría consistir en una evaluación de los datos de seguridad actualizados en el intervalo.

##### t) Conclusión

Esta sección debe proporcionar un resumen de la nueva información que haya surgido durante el periodo del IPS y su implicancia en la evaluación del balance beneficio-riesgo para cada indicación aprobada, así como para cada grupo poblacional, si es relevante.

El TRS del medicamento debe evaluar la necesidad de proponer nuevos cambios en la información de referencia del producto, en base a las evaluaciones realizadas. Adicionalmente, se pueden incluir propuestas preliminares para optimizar y evaluar más a fondo la relación beneficio / riesgo, esto puede incluir propuestas adicionales de actividades de minimización del riesgo. Esta información también debe ser considerada para incorporarla dentro del PGR.

Los cambios propuestos por el TRS de los medicamentos sobre la información de referencia del producto deben ser presentados en un anexo adicional.

##### u) Lista de Tablas

* **Tabla 1:** Situación mundial de la autorización en el mercado
* **Tabla 2:** Estimación de la exposición acumulada de sujetos en los ensayos clínicos.
* **Tabla 3:** Estimación de la exposición acumulada de sujetos en poblaciones especiales en los ensayos clínicos.
* **Tabla 4:** Resumen del acumulado de los eventos adversos serios de los ensayos clínicos.
* **Tabla 5:** Resumen del acumulado de RAM o ESAVI proveniente de fuentes de datos post-comercialización.
* **Tabla 6:** Resumen de hallazgos relevantes de ensayos clínicos.
* **Tabla 7:** Resumen de hallazgos en estudios observacionales (no intervencionales).
* **Tabla 8:** Revisión de señales: nuevas, en curso o cerradas.

**TABLA 1**

#### SITUACIÓN MUNDIAL DE LA AUTORIZACIÓN EN EL MERCADO

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **País** | **Nombre comercial** | **Indicación terapéutica autorizada** | **Fecha de autorización** |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**TABLA 2**

#### ESTIMACIÓN DE LA EXPOSICIÓN ACUMULADA DE SUJETOS EN LOS

**ENSAYOS CLÍNICOS**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tratamiento** | **Rango de edad** | **Número de pacientes expuestos** | | **Número total de pacientes expuestos** |
|  |  |
|  |  | **Femenino** | **Masculino** |  |
| **Medicamento en investigación (correspondiente al medicamento del presente IPS)** |  |  | |  |
| **Medicamento comparador (producto con el que se compara en el estudio clínico)** |  |  | |  |
| **Placebo (si aplica)** |  |  | |  |

**TABLA 3**

#### ESTIMACIÓN DE LA EXPOSICIÓN ACUMULADA DE SUJETOS EN

**POBLACIONES ESPECIALES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS**

|  |  |
| --- | --- |
| **Poblaciones especiales** | **Número de pacientes expuestos** |
| **Población pediátrica** |  |
| **Población geriátrica** |  |
| **Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia** |  |
| **Pacientes con insuficiencia hepática, cardiaca o renal** |  |
| **Pacientes con comorbilidades relevantes** |  |
| **Poblaciones con polimorfismos genéticos relevantes** |  |
| **Mujeres embarazadas con VIH** |  |
| **Otras poblaciones especiales** |  |

**FARMACOVIGILANCIA Página:**

**Vigente desde: …… / ……. /2024**

**TABLA 4**

#### RESUMEN DEL ACUMULADO DE LOS EVENTOS ADVERSOS SERIOS DE LOS

**ENSAYOS CLÍNICOS**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Clasificación de órganos y sistema** | **Término preferido** | **Comparador activo** | **Producto en investigación** | **Sin tratamiento** | **Placebo** | **Total** |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

**FARMACOVIGILANCIA Página:**

**Vigente desde: …… / ……. /2024**

**TABLA 5**

#### RESUMEN DEL ACUMULADO DE RAM O ESAVI PROVENIENTE DE FUENTES

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Número de**  **estudio** | **Título del estudio** | **Número de**  **pacientes (tratamiento)** | **Número de**  **pacientes (comparador, placebo)** | **Hallazgos de eficacia y seguridad** |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

**DE DATOS POST-COMERCIALIZACIÓN**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **SOC** | **PT** | **Espontáneas incluyendo las provenientes de profesionales de salud, pacientes/consumidores,**  **titulares de registro y literatura científica** | | | | | **Eventos adversos graves de estudios de no intervención** | |
|  |  | **Graves** | | **No Graves** | | **Total**  **acumulado**  **(\*\*\*)** | **Graves** | |
|  |  | **Intérvalo**  **(\*)** | **Acumulado**  **(\*\*)** | **Intérvalo**  **(\*)** | **Acumulado**  **(\*\*)** | **Intervalo**  **(\*)** | **Acumulado**  **(\*\*)** |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |

\* El intervalo comprende el periodo cubierto por el IPS.

\*\* El acumulado comprende desde el inicio de la comercialización hasta el DLP del IPS. \*\*\* El total acumulado, es la sumatoria del acumulado de notificaciones espontáneas graves y no graves.

**TABLA 6**

**RESUMEN DE HALLAZGOS RELEVANTES DE ENSAYOS CLÍNICOS FARMACOVIGILANCIA Página:**

**Vigente desde: …… / ……. /2024**

**TABLA 7**

#### RESUMEN DE HALLAZGOS EN ESTUDIOS OBSERVACIONALES (NO INTERVENCIONALES)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Número de estudio** | **Título del estudio** | **Número de pacientes**  **(tratamiento)** | **Hallazgos de eficacia y seguridad** |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**TABLA 8**

#### REVISIÓN DE SEÑALES: NUEVAS, EN CURSO O CERRADAS

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Descripción de la señal | Fecha de detección | Estado (nueva, en curso, cerrada) | Fecha de  cierre | Fuente de la señal | Razón de la evaluación y resumen de la información importante de la señal | Método de evaluación de la señal | Acciones adoptada planificadas |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |

s