



# Resolución 108 EXENTA

APRUEBA INSTRUCTIVO DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACIÓN DE LOS INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD, ELABORADO POR EL DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

MINISTERIO DE SALUD; SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA; INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA



Publicación: 24-ENE-2013 | Promulgación: 14-ENE-2013

Versión: Única De : 24-ENE-2013

Url Corta: <http://bcn.cl/2erz6>

APRUEBA INSTRUCTIVO DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACIÓN DE LOS INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD, ELABORADO POR EL DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Núm. 108 exenta.- Santiago, 14 de enero de 2013.- Vistos: la Providencia N° 2.744, del 7 de enero de 2013, del Jefe (S) Asesoría Jurídica; memorando A1/N° 830, del 13 de diciembre de 2012, del Jefe (S) Asesoría Jurídica; Providencia N° 3.571, de fecha 27 de diciembre de 2012, de Directora del Instituto de Salud Pública de Chile; el memorando N° 1.403/2012, del 21 de diciembre de 2012, de la Jefa Depto. Agencia Nacional de Medicamentos; el Instructivo de Farmacovigilancia para la elaboración de los informes periódicos de seguridad elaborado por el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile; y Teniendo Presente lo dispuesto en los artículos 60 y 61 letras a), d) y f) del decreto con fuerza de ley 1/2005, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del decreto ley 2.763, de 1979, y de las leyes 18.933 y 18.469; el decreto N° 3, del año 2010, del Ministerio de Salud, que aprueba el reglamento del sistema nacional de control de productos farmacéuticos de uso humano; la resolución exenta N° 381, del año 2012, que aprueba la Norma General Técnica N° 140, sobre sistema nacional de farmacovigilancia de productos farmacéuticos de uso humano; la resolución N° 1.600, del año 2008, de la Contraloría General de la República; los artículos 8, 10 letra a) del decreto supremo N° 1.222, de 1996, y considerando lo dispuesto en el decreto N° 122, del año 2010, del Ministerio de Salud, y

Considerando:

1.- Que el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos de este Instituto ha elaborado un Instructivo de Farmacovigilancia para la elaboración de los informes periódicos de seguridad, el cual tiene como finalidad contar con una herramienta práctica que facilite la elaboración de los informes periódicos de seguridad, orientando de manera clara a los titulares de registros sanitarios de productos farmacéuticos acerca de la información que éstos deben contener y el formato que deberá usarse para su envío a este Instituto.

2.- Que es necesario que este Instructivo sea aprobado administrativamente para su posterior difusión a la comunidad, por lo que dicto la siguiente:

Resolución:

1.- Apruébase el Instructivo de Farmacovigilancia para la elaboración de los informes periódicos de seguridad elaborado por el Depto. Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile.

2.- Este Instructivo Guía consta de 26 páginas y a continuación se reproduce

íntegramente:

"INSTRUCTIVO DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACIÓN DE LOS INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD 2012

#### INTRODUCCIÓN

Cuando un nuevo medicamento se somete a registro sanitario, la demostración de su eficacia y la evaluación de su seguridad están basadas en estudios clínicos realizados con un número restringido de pacientes. La exclusión, al menos inicialmente, de ciertos pacientes de alto riesgo, la ausencia de tratamientos de duración prolongada y la limitación de medicamentos concomitantes, impiden una evaluación completa del perfil de seguridad del fármaco.

Con el fin de disponer de información real acerca de la seguridad de un medicamento y de su relación beneficio/riesgo, es importante realizar una vigilancia estrecha de los medicamentos, especialmente durante los primeros años de comercialización, por lo que la elaboración de un documento que contenga la información de seguridad de un periodo determinado, impulsa un proceso de revisión periódica del perfil beneficio/riesgo de los medicamentos, el que involucra al titular del registro sanitario y a la agencia reguladora, lo que la hace una actividad compartida.

Los informes periódicos de seguridad (IPS) son documentos que todos los titulares de registro sanitario (TRS) de medicamentos tienen la obligación de presentar al Instituto de Salud Pública en los casos en que éste determine, y su propósito es entregar, en forma periódica y consolidada, una actualización de los datos de seguridad, tanto nacionales como internacionales, de un producto farmacéutico, junto con el análisis correspondiente de la relación beneficio/riesgo.

Dicho documento debe abordar el análisis de los eventos adversos, realizar una revisión de los datos acumulados, hacer una presentación de los datos de seguridad obtenidos de estudios y presentar cualquier otra información relevante de seguridad del fármaco; adicionalmente, es una herramienta importante que permite a los TRS llevar a cabo análisis sistemáticos, que les permiten identificar precozmente problemas de seguridad y, a su vez, proponer intervenciones de prevención o minimización de los posibles problemas detectados.

Los IPS favorecen la evaluación global de un producto farmacéutico, dado que presenta la experiencia mundial sobre la seguridad de un medicamento en un tiempo definido. De esta forma, los objetivos principales de esta herramienta son.

- . Dar a conocer toda la información de seguridad relevante obtenida desde fuentes apropiadas.
- . Relacionar estos datos a los pacientes expuestos.
- . Informar la condición de venta en diferentes países y cualquier medida adoptada, en relación a su seguridad, en el caso que el medicamento se comercialice en el extranjero.
- . Crear periódicamente la oportunidad para una reevaluación completa de la seguridad del producto.
- . Identificar situaciones que podrían ameritar un cambio en relación al perfil de seguridad del producto farmacéutico.
- . Comunicar la información disponible al Subdepartamento Farmacovigilancia (SDFV) del ISP.

#### OBJETIVO DEL INSTRUCTIVO

Este documento tiene como finalidad, contar con una herramienta práctica que facilite la elaboración de los IPS, orientando de manera clara a los TRS de medicamentos acerca de la información que éstos deben contener y el formato que deberá usarse para su envío al Instituto de Salud Pública de Chile.

#### FUNDAMENTO

Este documento establece la información y formato que debe tener el Informe

Periódico de Seguridad elaborado por los titulares de registros sanitarios, para el cumplimiento de lo establecido en la Norma General Técnica de Farmacovigilancia 140, artículo 11, letra "e".

#### Glosario de Conceptos y Términos

**Abuso:** Uso excesivo intencionado, ya sea permanente o esporádico, de un medicamento, que va acompañado de efectos nocivos físicos o psicológicos.

**Beneficio (terapéutico):** Habitualmente se expresa como el efecto terapéutico demostrado que tiene un producto, aunque también debe incluir la valoración subjetiva del paciente acerca de estos efectos.

**Causalidad:** Es la relación de asociación entre el medicamento administrado y el evento adverso observado. Para evaluar cada evento adverso de acuerdo a su causalidad, el ISP utiliza el método de causalidad establecido por la OMS, conocido como "Método de Causalidad de la OMS".

**Causalidad, Categorías de:** Las categorías descritas por el Centro de Monitoreo de Uppsala son las siguientes:

1. **Definitiva:** un acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente ni por otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de reexposición concluyente.
2. **Probable:** acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable respecto a la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente o a otros medicamentos o sustancias, y que al retirar el medicamento se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre reexposición para asignar esta definición.
3. **Posible:** acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en cuanto a la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente a por otros medicamentos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
4. **Improbable:** acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias.
5. **Condicional/no clasificada:** acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
6. **No evaluable/inclasificable:** una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada porque la información es insuficiente o contradictoria y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

**Centro Nacional de Farmacovigilancia:** Corresponde a la sección del ISP responsable de coordinar el Programa Nacional de Farmacovigilancia, instituido mediante resolución de dicha entidad.

**Clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC).** Sistema de codificación de los fármacos y medicamentos, según su efecto farmacológico, sus indicaciones terapéuticas y su estructura química. En un primer nivel, incluye 14 grandes grupos de sistemas/órganos. Cada uno de estos grupos (primer nivel) se subdivide en cuatro niveles más; el segundo y el tercer nivel forman subgrupos farmacológicos y terapéuticos; el cuarto determina subgrupos terapéutico/farmacológico/químicos, y el quinto designa cada fármaco.

**Conferencia Internacional de Armonización (International Conference on**

Harmonization, ICH). Instancia conformada por las autoridades reguladoras y las asociaciones farmacéuticas de los Estados Unidos, Japón y la Unión Europea. Tiene como propósito lograr una mayor armonización en la regulación y práctica farmacéuticas, que garantice la seguridad, efectividad y calidad de los medicamentos que están siendo desarrollados y registrados.

**Confidencialidad:** Mantenimiento de la privacidad de los pacientes, profesionales de la salud e instituciones, incluyendo la identidad de las personas y toda la información médica personal. El ámbito de la confidencialidad en la práctica de FV comprende al paciente, al notificador, al centro asistencial, al ISP y al titular del registro sanitario o cualquiera entidad involucrada en una sospecha de RAM.

**Denominación común internacional, DCI.** (International Nonproprietary Name for pharmaceutical substances, INN): Nombre recomendado por OMS para cada medicamento, su finalidad es conseguir una buena identificación de cada medicamento en el ámbito internacional.

**Efectividad.** Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en las condiciones de la práctica habitual, sobre una población determinada.

**Eficacia:** Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en ciertas condiciones, medido en el contexto de un ensayo clínico controlado. La demostración de que un medicamento es capaz de modificar ciertas variables biológicas no es una prueba de eficacia clínica (por ej., aunque algunos fármacos pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial, de este efecto no se deriva necesariamente su eficacia para reducir el riesgo cardiovascular de un paciente hipertenso).

**Eficiencia:** Efectos o resultados alcanzados con una determinada intervención, en relación con el esfuerzo empleado para aplicarla, en términos de recursos humanos, materiales y tiempo.

**Ensayo Clínico:** Cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de producto(s) de investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(s) de investigación, y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de producto(s) en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia. Los ensayos clínicos son clasificados en Fases I, II, III y IV.

**Error de medicación:** Incidente que ocurre mientras la medicación está bajo control del personal sanitario, el paciente o el consumidor, puede evitarse y es causado por la utilización inadecuada de un medicamento. Puede resultar en daño al paciente.

**Evento Adverso (EA):** Cualquier evento médico perjudicial para el paciente que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento.

**Falta de Eficacia:** Falla inesperada de un medicamento en producir el efecto deseado, según fue determinado por la investigación científica previa y en el contexto de un buen uso del medicamento.

**Farmacoepidemiología:** Estudio del uso y los efectos de los medicamentos en grandes poblaciones; epidemiología del medicamento. Estudio del consumo y los efectos de los fármacos o medicamentos en la comunidad. Incluye estudios de utilización de medicamentos, ensayos clínicos y Farmacovigilancia.

**Ficha técnica:** Ficha estandarizada en la que se recoge la información científica esencial sobre la especialidad farmacéutica a que se refiere, para su difusión a los profesionales sanitarios por parte del titular del registro sanitario. Debe ser aprobada por la autoridad sanitaria competente que haya expedido el registro sanitario.

**Gravedad (seriedad) de una RAM:** puede distinguirse de la siguiente manera:

**Leve:** manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante o que no justifican suspender el tratamiento.

**Moderada:** manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata para la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas o la suspensión de

tratamiento.

Grave: las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

Indicación Autorizada: El o los usos al(los) cual(es) se destina un producto farmacéutico una vez que se ha probado científicamente que su empleo para una finalidad determinada es efectivo y seguro. Las indicaciones aprobadas por la autoridad sanitaria se incluyen en los folletos de información al paciente y al profesional.

Indicación no incluida en la rotulación (Off-Label): Cualquier uso no aprobado por la agencia regulatoria, pero reconocido en la opinión autorizada de ciertos grupos de alto prestigio profesional, que se da a un producto medicamentoso y que, por tanto, no se ha incluido en la rotulación aprobada. Son recomendaciones fundamentadas en los patrones y normas de prescripción que se consideran razonables y modernas, y que se basan en el conocimiento del medicamento, en la bibliografía pertinente y en prácticas actualizadas de prescripción y utilización a las cuales los médicos deben estar en posición de responder.

Inserto o Folleto de Información (al profesional o al paciente): Información sobre las propiedades, indicaciones y precauciones del uso de un determinado medicamento que se presenta como parte del envase primario del medicamento.

Interacción medicamentosa: Cualquier interacción entre uno o más medicamentos; entre un alimento y un medicamento; o entre una prueba de laboratorio y un medicamento. Las dos primeras categorías de interacciones tienen importancia por el efecto que ellas producen en la actividad farmacológica del medicamento: aumentan o disminuyen los efectos deseables o las RAM. La importancia de la tercera categoría de interacción reside en la alteración que un determinado medicamento puede causar en los resultados de las pruebas de laboratorio, afectando su confiabilidad.

Medicamento o Producto Farmacéutico: Toda sustancia natural o sintética, o mezcla de ellas, que se destine a la administración al ser humano o a los animales, con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades o de sus síntomas.

MeDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities): Diccionario médico para actividades de regulación. Es una validación clínica internacional de la terminología médica utilizada por la autoridad reguladora y la industria farmacéutica.

Monografía: Descripción técnica y científica de las características y propiedades de un producto.

Nombre genérico de un producto farmacéutico: Denominación aceptada por la OMS, bajo los distintivos y siglas DCI o "International Nonproprietary Names" (INN) o en las Farmacopeas oficialmente reconocidas en el país.

Notificador: Profesional de la salud o entidad que ha sospechado una reacción adversa y la ha reportado al ISP mediante el respectivo formulario disponible.

Problemas relacionados con medicamentos: Problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia, que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados.

Reacción Adversa al Medicamento (RAM): La reacción nociva y no intencionada que se produce a dosis utilizadas normalmente en el ser humano.

En la investigación clínica, antes de la aprobación de un producto medicinal nuevo o de sus nuevos usos, particularmente cuando la(s) dosis terapéutica no pueda(n) establecerse, deberá considerarse reacciones adversas medicamentosas todas las respuestas a un producto medicinal nocivas y no intencionales relacionadas con cualquier dosis. La frase 'respuestas a un producto medicinal' significa que una relación causal entre un producto medicinal y un evento adverso es, al menos, una posibilidad razonable, esto es, que la relación no puede ser descartada.

Reacción adversa esperada: Reacción adversa cuya naturaleza, gravedad, intensidad, especificidad o desenlace son coherentes con la información básica de seguridad del producto.

Reacción adversa inesperada: Reacción adversa que no se menciona en la

monografía del producto, folletos de información al paciente y al profesional que prescribe, autorizados en el respectivo registro sanitario.

**Reacción adversa grave o seria:** Cualquier reacción adversa que sea mortal o que pueda poner en peligro la vida o que implique incapacidad o invalidez grave o que tenga por consecuencia la hospitalización o prolongación de la misma.

**Reacción adversa a medicamento seria e inesperada (RAMSI):** Reacción adversa a un medicamento que sea seria (grave) y a la vez inesperada.

**Reexposición:** En la evaluación de la relación de causalidad, se considera reexposición al hecho de volver a administrar voluntaria o accidentalmente el medicamento sospechoso a un paciente, el cual previamente le ha provocado una reacción adversa.

**Registro Sanitario:** Proceso de evaluación de un producto farmacéutico que, siendo favorable, se traduce en una inscripción en un rol especial con numeración correlativa que mantiene el Instituto de Salud Pública, previo a su distribución y uso.

**Relación Beneficio/Riesgo de un medicamento:** Es la relación entre el beneficio esperado y el riesgo documentado o esperado que puede derivarse de una intervención terapéutica determinada que involucre un medicamento.

**Responsable de Farmacovigilancia:** Director Técnico o, en su defecto, Asesor Técnico responsable de llevar a cabo todas las actividades en materia de Farmacovigilancia que establece la normativa vigente. Es el interlocutor ante la autoridad sanitaria en materia de seguridad de las especialidades farmacéuticas de las que el TRS es titular.

**Retirada del Fármaco:** El hecho de dejar de administrar un medicamento a un paciente, el cual le ha provocado una reacción adversa.

**Riesgo:** Es la probabilidad de ocasionar un perjuicio, que normalmente se expresa como un porcentaje o una razón.

**Seguridad:** Característica de un medicamento que puede usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad de un medicamento es, por lo tanto, una característica relativa, y en farmacología clínica su medición es problemática por la falta de definiciones operativas y por razones éticas y legales.

**Sospecha de reacción adversa:** Se refiere a la reacción adversa que aún no ha sido evaluada, pero que se presume pudiera haber sido causada por un fármaco que se notifica en calidad de sospechoso.

**Titular de Registro Sanitario:** Persona natural o jurídica, nacional o extranjera domiciliada en Chile, a cuyo nombre figura un registro sanitario.

**Verificación:** Los procedimientos que se realizan en FV para asegurar que los datos contenidos en una notificación coinciden con las observaciones originales.

**WHO-ART (The WHO Adverse reaction terminology):** Diccionario de reacciones adversas de la OMS que contiene la terminología para codificar la información clínica relacionada con los medicamentos.

Glosario de Acrónimos y Abreviaturas

ATC	:	Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química	
DDD	:	Dosis diaria definida	
DCI	(en inglés, INN, International Nonproprietary Name)	:	Denominación Común Internacional
IBD	:	International Birth Date (Fecha internacional de la primera comercialización)	
ICH	:	International Conference on Harmonisation (Conferencia Internacional de Armonización)	
IPS	(en inglés, PSUR, Periodic Safety Update Report):	Informe Periódico de Seguridad	
ISP	:	Instituto de Salud Pública de Chile	
MINSAL:	Ministerio de Salud, Chile		
OMS	(en inglés, WHO, World Health Organization):	Organización Mundial de la Salud	
OPS	(en inglés, PAHO, Panamerican Health		

Organization): Organización Panamericana de la Salud

RAM : Reacción Adversa a Medicamentos

RFV : Responsable de Farmacovigilancia

SDFV : Subdepartamento Farmacovigilancia de ANAMED

TRS : Titular del Registro Sanitario

WHO-ART: WHO Adverse reaction terminology

#### 1. GESTIÓN DE LOS INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD

Los TRS tienen la responsabilidad de recopilar, evaluar y presentar la información de seguridad en forma estandarizada al Subdepartamento de Farmacovigilancia (SDFV), con el contenido y frecuencia establecidos.

El titular del registro debe preparar un único IPS para todos los productos farmacéuticos que contengan el mismo principio activo, que incluya la información de todas las indicaciones autorizadas, vías de administración, formas farmacéuticas y regímenes de dosificación, independientemente de si están autorizadas bajo diferentes nombres comerciales. Cuando sea relevante, puede presentarse una sección separada, dentro del mismo IPS, para presentar información relativa a una indicación, dosis, presentación o población específica, sin necesidad de preparar un nuevo IPS.

Si bien, la información de seguridad para aquellas asociaciones fijas de fármacos, también comercializados individualmente, puede ser incluida dentro del reporte como uno de sus componentes por separado, es preferible reportarla en un IPS independiente.

##### 1.1 Recopilación y búsqueda de Información

Las principales fuentes de información de los IPS deben ser las sospechas de reacciones adversas. Los IPS deben incluir especialmente información de seguridad relevante generada a partir de las notificaciones espontáneas, reportes de falta de eficacia, dependencia, abuso, mal uso o errores de medicación, especialmente aquellas graves (serias) o inesperadas o que hayan experimentado un incremento en frecuencia, incluyendo tanto información nacional como internacional, dependiendo del tipo de compañía farmacéutica que está informando.

##### 1.2 Evaluación y Análisis Beneficio/Riesgo

El análisis del beneficio/riesgo debe incorporar una evaluación de la información disponible de seguridad, eficacia y efectividad recolectada durante el intervalo de tiempo establecido para cada producto farmacéutico, en el contexto de lo que se conocía previamente. La evaluación incluirá los siguientes pasos:

. Revisión crítica de la información surgida durante el intervalo de reporte para determinar si ésta ha generado nuevas señales, permitiendo la identificación de nuevos riesgos o potenciales problemas de seguridad, o bien contribuir al conocimiento de riesgos previamente identificados.

. Resumen crítico de información nueva y relevante de seguridad, eficacia y efectividad que pueda tener un impacto sobre la relación beneficio/riesgo del/los producto(s) farmacéutico(s).

. Realización de un análisis beneficio/riesgo integrado para las indicaciones autorizadas, basado en la información disponible acumulada desde la fecha de nacimiento internacional del principio activo.

. Resumir cualquier acción de minimización de riesgos que pueda haber sido tomada o planificada.

. Delinear planes para la evaluación de señales o riesgos, incluyendo plazos y/o propuestas para actividades adicionales de FV.

Para la evaluación de cada IPS, es recomendable considerar la asesoría de un comité de expertos. Basándose en la evaluación de esta información acumulativa y el análisis beneficio/riesgo, el titular del registro debe concluir el IPS con consideraciones relativas a la necesidad de generar cambios y/o acciones, incluyendo implicaciones en los prospectos de los productos para los cuales el IPS está evaluado, o si no se requiere cambios en la situación ya existente.

### 1.3 Formato y contenido del informe periódico de seguridad

Los IPS recogen la experiencia internacional y nacional sobre la seguridad de una especialidad farmacéutica a partir de su autorización. Su principal foco está en comunicar toda la información nueva relevante sobre la seguridad del medicamento en cuestión, procedente de fuentes adecuadas.

Debido a que el desarrollo clínico de un producto farmacéutico continúa luego de la autorización de su comercialización, también debe incluirse en los IPS la información relevante proveniente de estudios de post-autorización o de ensayos clínicos para nuevas indicaciones o poblaciones no estudiadas.

Cada IPS debe ser elaborado de acuerdo al formato que se presenta a continuación:

#### a. Portada

- . Número de IPS (corresponde a un correlativo).
- . Nombre comercial y genérico del producto.
- . Forma farmacéutica y presentaciones del producto.
- . Nombre y dirección del titular del registro.
- . Periodo que cubre el IPS.
- . Fecha internacional de la primera comercialización (IBD).
- . Fecha de elaboración (en que se concluye) del reporte (día/mes/año).
- . Declaración de confidencialidad de la información incluida en el IPS.
- . Firma del Responsable de Farmacovigilancia.

#### b. Resumen Ejecutivo

Provee un breve resumen del contenido y la información más importante del IPS y debe incluir lo siguiente:

- . Introducción, número de reporte e intervalo de la presentación de informes;
- . Breve referencia de las características del producto farmacéutico;
- . Estimación de la exposición acumulada;
- . Número de países en los cuales está autorizado el producto;
- . Breve resumen de acciones tomadas y propuestas por razones de seguridad en el periodo, incluyendo cambios en el prospecto del producto comercializado o en el brochure del investigador u otras actividades de minimización de riesgos;
- . Resumen de la evaluación general de la relación beneficio/riesgo;
- . Conclusión.

#### c. Tabla de Contenidos

Enuncia los contenidos del informe.

#### d. Introducción

Establece las bases y otorga un contexto haciendo referencia a reportes previos, de forma que facilite la comprensión del informe. Debiera incluir al menos la siguiente información:

- . IBD, número de IPS y periodo de tiempo que cubre el informe;
- . Características del producto: descripción, clasificación terapéutica, mecanismo de acción, indicación, forma farmacéutica, dosis y vía de administración;
- . Breve descripción de la población que está siendo tratada y estudiada;
- . Aspectos que por alguna razón no están contemplados en este IPS.

#### e. Situación mundial de la autorización de la comercialización del producto de la compañía

En esta sección el IPS debe entregar información acumulativa y debe contener una breve revisión que incluya:

- . Nombre comercial del producto en cada país;
- . Fecha de aprobación de registro y sus renovaciones en cada país;



. Indicaciones y dosis autorizadas sólo si son diferentes a las aprobadas en Chile. Esto incluye cualquier uso autorizado en condiciones clínicas o grupos poblacionales diferentes a los contemplados por el registro sanitario chileno;

. Se recomienda presentar los datos en orden cronológico con base en las autorizaciones en una tabla que indique el país, fecha de autorización de comercialización, nombre(s) comercial(es) y los comentarios correspondientes (Anexo 1).

f. Actualización de las medidas adoptadas por las autoridades regulatorias o el titular del registro por razones de seguridad

Esta sección incluye detalles de acciones tomadas en relación a la seguridad del producto durante el periodo cubierto por el IPS, en los países donde se comercializa el medicamento.

Actividades relacionadas con el fármaco en etapa de comercialización:

. Denegación de la aprobación sanitaria, ya sea general o para una indicación específica, incluyendo los casos de desistimiento voluntario de la solicitud por parte del titular, señalando las razones;

. Suspensión de la aprobación de registro o retiro del mercado;

. Denegación de la renovación del registro (especificando la causa);

. Modificación de la posología o cambios en la formulación;

. Cambios en las poblaciones a las cuales el medicamento está dirigido o en las indicaciones terapéuticas;

. Planes de manejo de riesgos (cualquier actividad destinada a disminuir los riesgos potenciales presentados por el producto, ya sean ellos impuestos o acordados con la autoridad sanitaria, o asumidos en forma voluntaria por el titular del registro sanitario).

Acciones relacionadas a fármacos en investigación:

. Negativa de la autorización en un ensayo por razones éticas o de seguridad;

. Suspensión completa o parcial, o finalización precoz de un ensayo clínico en curso debido a hallazgos de seguridad, falta de eficacia, o retiro del fármaco, ya sea que éste sea el objeto de investigación o el fármaco comparador.

Las razones de seguridad que dirigen estas decisiones deberán ser descritas y documentadas anexando los documentos cuando sea apropiado, así como también las comunicaciones que hubieran sido emitidas a la comunidad médica como resultado de dichas acciones.

g. Cambios a la información de seguridad del producto

Esta sección debe describir claramente los cambios realizados en la información de seguridad de referencia durante el periodo del reporte, incluyendo nuevas contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, interacciones, hallazgos importantes de estudios clínicos y no clínicos. El documento modificado debe ser usado como referencia para la elaboración del siguiente IPS.

h. Pacientes expuestos

Se deberá proporcionar una estimación del tamaño y naturaleza de la población expuesta a nivel mundial al fármaco en el periodo que cubre el IPS. Esta estimación de exposición debe estar acompañada de un análisis cuantitativo y cualitativo. Dado que es difícil obtener una estimación exacta, se deberá proporcionar el cálculo de la estimación, el método empleado para tal efecto y sus limitaciones.

Si lo anterior no es posible de estimar, deberá presentarse una justificación, y se considerarán apropiadas otras medidas de exposición alternativas como días-paciente o número de prescripciones. Deberá describirse el método utilizado para su estimación.

Sólo si estas medidas más precisas no están disponibles, entonces podrá utilizarse estimaciones de la cantidad del producto total vendido (tonelaje o unidades de dosificación). El concepto "dosis diaria definida" (DDD) también puede ser utilizado para estimar la exposición de pacientes.

En la exposición acumulativa de pacientes durante la experiencia post-comercialización, es necesario presentar la información de acuerdo a las siguientes categorías:

- . Exposición post-autorización no correspondiente a ensayos clínicos: De ser posible y si es relevante, se deberá incluir información como sexo y edad.
- . Uso post-autorización en poblaciones especiales:
  - ° Niños, ancianos, mujeres durante el embarazo y lactancia;
  - ° Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal, co-morbilidades relevantes, patologías diferentes a las estudiadas en los ensayos clínicos.
- . Diferentes razas y/u orígenes étnicos, y polimorfismos genéticos.
- . Patrón de uso del producto farmacéutico: Cuando se advierte que un patrón de uso del medicamento es relevante para la interpretación de los datos de seguridad, debe describirse brevemente cuáles son estos usos, en particular indicaciones "off-label". El titular del registro puede comentar acerca de si estos usos están basados 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, ésta debe ser provista.

Adicionalmente, se deberán proporcionar datos detallados del país (como por ejemplo: dosis diaria recomendada localmente); u otra información (como por ejemplo: indicación, forma farmacéutica).

Cuando el IPS incluya la información relacionada con eventos adversos de estudios clínicos, deberá proporcionarse el número de los sujetos que están participando, de acuerdo a las características de cada estudio. Para los que aún estén en curso, o estudios ciegos, se podrá hacer una estimación de la exposición del paciente.

#### i. Presentación de casos

##### . Análisis de los casos individuales

##### Consideraciones generales:

Los casos recibidos pueden provenir de diferentes fuentes:

- ° Reportes directos al titular del registro: notificaciones espontáneas de profesionales de la salud o reportes sin confirmación médica que sean considerados relevantes y respaldados por el responsable de FV del laboratorio farmacéutico.
- ° Literatura: el titular del registro debe monitorear periódicamente y de manera estandarizada la información científica de seguridad de sus productos. Los casos publicados serán considerados como reportes espontáneos, aun cuando deriven de estudios clínicos y la cita bibliográfica debe presentarse en el reporte. Si la procedencia, marca o nombre comercial del producto no está especificado, el titular del registro debe asumir su producto como sospechoso, aunque el reporte debe especificar que la marca comercial no fue identificada. Si en un artículo se sospecha de otros productos farmacéuticos, además del que está sujeto a revisión, la notificación igualmente debe ser presentada por el titular del registro.
- ° Estudios clínicos y no clínicos: Esta sección debe contener una descripción y análisis de casos seleccionados, incluyendo reportes fatales, que presenten información nueva y relevante, agrupada por relevancia médica o clasificada por Sistema Afectado. El análisis de los casos individuales por el Titular del registro deberá ser realizado sólo si se estima relevante, especificando y proporcionando el método utilizado para ello.

Además, puede incluirse breves comentarios acerca de la información

concerniente a casos individuales. Por ejemplo, puede presentarse una discusión de una reacción seria e inesperada (en cuanto a su naturaleza, significancia clínica, mecanismo, frecuencia, etc.). La discusión debe centrarse en la evaluación de casos individuales, y no debe confundirse con el análisis descrito en la sección evaluación general de seguridad.

. Análisis de casos presentados en listados y/o tablas.  
Aquí se debe incluir un listado de:

- Todos los reportes espontáneos de reacciones adversas serias y los de reacciones no serias inesperadas;
- Todas las reacciones serias (atribuibles al medicamento, ya sea por el investigador o por el patrocinador) disponibles de los estudios clínicos o de programas de uso compasivo;
- Todas las reacciones obtenidas por un método diferente del reporte espontáneo, tanto las serias como las no serias inesperadas.

En cada listado deberá presentarse de acuerdo a los siguientes encabezados y organizados de acuerdo a la Clasificación Anatómica-Terapéutica-Química (ATC):

- Número de referencia del caso dado por el titular;
- País de ocurrencia;
- Fuente (ensayo clínico, literatura, espontáneo);
- Edad y Sexo;
- Dosis del medicamento sospechoso (cuando sea relevante, incluir forma farmacéutica y vía de administración);
- Fecha de inicio de la reacción o estimación sino se conoce con exactitud;
- Fechas del tratamiento (o estimación);
- Descripción de la reacción, de acuerdo a la terminología WHO-ART o MeDRA;
- Resultado de la RAM (recuperado, fatal, no recuperado, con secuelas, desconocido);
- Comentarios, si es relevante (medicamentos concomitantes, motivo de prescripción del fármaco sospechoso, resultados de la retirada y readministración del fármaco, asignación de causalidad).

Es recomendable realizar más de una lista clasificada por diferentes dosificaciones o indicaciones, para facilitar la presentación e interpretación de los datos.

Generalmente, para cada uno de estos listados, se elabora una tabla resumen. Para ello, se recomienda separar las reacciones serias de las no-serias inesperadas; sin embargo, pueden ser presentadas de acuerdo a diferentes criterios, dependiendo de la información de seguridad que requiera ser destacada:

- ATC;
- Grupo de Edad;
- Sexo;
- Graves y no graves;
- Esperadas o inesperadas;
- Fuente del reporte;
- Forma Farmacéutica.

Si el número de casos es muy pequeño, puede realizarse una descripción narrativa.

Para las reacciones adversas graves e inesperadas a la vez, debe presentarse la información acumulativa, no sólo la del periodo correspondiente al IPS, y ser presentada en un cuadro o en forma narrativa.

j. Estudios clínicos

Debe comentarse todos los estudios terminados (no clínicos, clínicos, epidemiológicos) nacionales e internacionales que contengan información de

seguridad o que puedan tener impacto potencial para el producto del titular. Es importante incluir el número de protocolo y el diseño de dichos estudios.

Ejemplo: objetivo, fecha de inicio, fecha proyectada para término, lugar de estudio, número de sujetos, resumen del protocolo, etc. Siempre que sea posible, se presentará un análisis en el intervalo del estudio y subsecuentemente, cuando éste sea completado, se presentará el análisis con los resultados finales en el informe periódico de seguridad correspondiente.

Los reportes científicos de literatura médica, incluyendo publicaciones relevantes, resúmenes de reuniones, hallazgos de seguridad importantes (positivos o negativos), deben ser incluidos en el reporte, así como las referencias de su publicación.

#### k. Otra información

Deben incorporarse aquellos reportes de falta de eficacia relevantes a nivel mundial, que pueden representar una amenaza significativa para la población, en relación con los productos utilizados en enfermedades graves o que amenacen la vida.

Si la información de seguimiento de casos individuales es obtenida después de su inclusión al IPS, y ésta es relevante para la interpretación del caso, la actualización debe ser presentada en el siguiente IPS.

#### l. Evaluación Global de Seguridad

Constituye un análisis conciso de los datos presentados, incluyendo cualquier información nueva relevante, seguida de la evaluación hecha por el RFV en relación con los datos recolectados durante el período que cubre el IPS y desde la perspectiva de la experiencia acumulada.

Esta información debe ir acompañada de un análisis crítico de la relación beneficio/riesgo y debe enfatizarse la siguiente información:

- . Cambios en las características de las reacciones esperadas (ej. severidad, desenlace, población).
- . Reacciones adversas serias inesperadas, desde la perspectiva de los reportes acumulados.
- . Reacciones adversas no serias inesperadas.
- . Incremento en la frecuencia de reportes de reacciones esperadas, incluyendo comentarios sobre la posibilidad de que los datos reflejen un cambio significativo en su incidencia.

Además, es conveniente explicar claramente cualquier situación nueva de seguridad con respecto a:

- . Interacciones medicamentosas.
- . Experiencia con sobredosis, intencionada o accidental, y su manejo.
- . Abuso o mal uso.
- . Experiencia, positiva o negativa, del uso durante el embarazo o lactancia.
- . Experiencia en grupos especiales de pacientes (niños, ancianos, falla orgánica).
- . Efectos de tratamientos a largo plazo,

#### m. Conclusión

La conclusión debe presentar:

- . Cuáles datos de seguridad han cambiado, a raíz de la información contemplada en el IPS, con respecto a la información de seguridad de referencia y la experiencia acumulada.
- . Cuáles medidas sería necesario tomar en base a la nueva información disponible.
- . Especificar y justificar las medidas mencionadas en el punto anterior.

La conclusión debe contener un resumen en el cual se explicita si ha variado la relación riesgo beneficio del fármaco evaluado y en qué condiciones. Esta relación debe considerar la asesoría de un comité de expertos, la supervisión,



aprobación y asesoría en estudios farmacoepidemiológicos y la revisión sistemática de la literatura científica y de cualquier otra información sobre RAM, donde debe estar claramente establecido el beneficio que percibe el paciente en tratamiento. Debe quedar especificada la información en la cual se basó y los elementos o métodos utilizados en el análisis que condujo a la conclusión obtenida.

2. Registro y archivo de la información

El Responsable de Farmacovigilancia (RFV) debe aprobar, firmar y fechar los IPS que elabore. En el caso de IPS elaborados por otras entidades, empresas de servicios contratadas u otros TRS, el RFV los debe revisar, firmar y fechar. La elaboración y presentación de los IPS están sometidas a los acuerdos contractuales entre compañías en materia de FV.

3. Envío al Subdepartamento de Farmacovigilancia del Informe Periódico de Seguridad

Los productos farmacéuticos sometidos al envío de IPS, serán determinados por el ISP mediante resolución.

Todos los IPS deberán ser enviados en idioma español y en formato digital, a través de oficina de partes u otro medio que asegure trazabilidad al ISP.

La frecuencia de reporte respectiva se determinará de acuerdo a lo establecido por la Norma General Técnica N° 140 sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de productos farmacéuticos de uso humano.

**ANEXO 1.**

País	Fecha de aprobación de registro	Marca Comercial	Comentarios

REFERENCIAS

1. MINSAL. Decreto supremo N° 3/2010. Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano.
2. MINSAL. Norma General Técnica N° 140 sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de productos farmacéuticos de uso humano. 2012.
3. AGEMED. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica. 2002.
4. AGEMED. Circular N° 15/2002. Procedimientos de comunicación en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la Industria Farmacéutica y el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
5. ANVISA. Periodical Pharmacovigilance Report/PPR. Agosto 2009.
6. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de reportes periódicos de seguridad.
7. EMA. Volume 9a of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Guidelines on Pharmacovigilance for Medical Products for Human Use. 2008.
8. ICH. Clinical Safety Data Management: Periodic Update Reports for Marketed Drugs E2C. 1996.
9. ICH. Clinical Safety Data Management: Periodic Update Reports for Marketed Drugs E2C (R1). 2005.
10. Ministerio de Salud Pública, República de Cuba. Regulación N°49/2007. Requisitos para la presentación de informes periódicos de seguridad de medicamentos.
11. Ministerio de Salud, Panamá, Decreto Ejecutivo 147/2010. "Que reglamenta la participación de los fabricantes nacionales y extranjeros y las agencias distribuidoras de medicamentos en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia".
12. OPS Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. 2010.

13. Patrice Verpillat Mondher Toumi. Periodic Safety Update Reports. Pharmacovigilance, Second edition. 2007.

Publíquese la presente resolución en la página web institucional y en el Diario Oficial de la República.- María Teresa Valenzuela Bravo, Directora.