
Red PARF Documento Técnico No.
**Red Panamericana de Armonización
de la Reglamentación Farmacéutica**

Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia

**INFORME PERIODICO DE
SEGURIDAD para las Américas**

Contenido

Introducción
Justificación
Marco mundial
Situación en las Américas
Objetivo
Beneficios
Informes periódicos de seguridad
Principios generales
Presentación de los IPSs
Alcance
Responsables
Papel de los responsables
Creación de Comité de Evaluación de seguridad
Compromisos sinceridad, transparencia y comunicación
Obligaciones de la TARC
Formato IPS
Frecuencia
Periodo de presentación
Otras características de los requerimientos técnicos
Resumen
Glosario de conceptos y términos utilizados en farmacovigilancia
Bibliografía

1. INTRODUCCIÓN

La *Alianza mundial para la seguridad del paciente*, en el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizado en 2005¹, establece entre los principales requisitos de los programas para mejorar la seguridad de los pacientes, la calidad y la capacidad de reunir la información más completa sobre reacciones adversas y errores de medicación, de modo que esos programas constituyan fuentes de conocimiento y sirvan de base para futuras actividades de prevención.

Cuando un nuevo medicamento es aprobado por las autoridades sanitarias para su comercialización implica que su eficacia ha sido demostrada y que los efectos indeseados detectados en los estudios previos a la comercialización fueron aceptables en un grupo de pacientes en un corto plazo de estudio, *aunque esto no significa que la relación beneficio/riesgo sea definitiva*².

Una vez comercializado esta relación beneficio/riesgo debe ser seguida por un tiempo prudencial para definir lo que pasará en la práctica clínica habitual en cuanto a la aparición de reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo. Estas reacciones son más factibles de detectar en las etapas posteriores a la comercialización, es fundamental controlar la seguridad y la eficacia de tratamientos nuevos y todavía poco corroborados desde el punto de vista médico, una vez son utilizados en condiciones reales. Las posibles consecuencias tóxicas del uso de algunos medicamentos generan especial preocupación entre los pacientes, los médicos prescriptores, los dispensadores y las autoridades reguladoras².

Las investigaciones sobre eventos adversos de medicamentos, indican que en los servicios de atención de casos agudos entre un 7% y un 10% de los pacientes experimenta algún evento adverso relacionado con los medicamentos. De ellos, aproximadamente un 28% a un 56% son prevenibles. En algunos países las hospitalizaciones debidas a reacciones medicamentosas adversas pueden ascender a más de un 10% del total de las hospitalizaciones.³ La Agencia Europea de Medicamentos en sus nuevas directivas estima que las reacciones adversas por los medicamentos *son noxa y no intencionadas*, que causan 97,000 muertes anuales en EU⁴. Se necesitan más investigación en los países en desarrollo, donde, según se sospecha, las tasas de eventos adversos relacionados con los medicamentos son aún mayores que en el mundo desarrollado⁵. Cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los medicamentos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso la muerte.

Es por esto que se necesita más información sobre el uso del medicamento post comercialización en grupos de población concretos, en especial niños, mujeres embarazadas y ancianos. Por ejemplo, es crucial detectar efectos secundarios graves, raros o que solo se producen en los grupos de edad pediátrica, y también comprobar el nivel de eficacia y seguridad que ofrece un producto tras largo tiempo de utilización interrumpida, sobre todo en combinación con otros fármacos. La experiencia demuestra que muchos efectos adversos, interacciones con alimentos u otros fármacos, y factores de riesgo no salen a la luz sino varios años después de la comercialización de un medicamento².

Las necesidades en materia de salud y el uso de medicamentos varían mucho entre los países, por razones económicas, étnicas y culturales, así como por la carga de morbilidad, la dieta, el nivel de desarrollo del país y el sistema de regulación de los medicamentos; en consecuencia, las decisiones concernientes a la efectividad y la seguridad han de considerarse en el contexto específico de cada país. En tal sentido, la vigilancia de la seguridad y efectividad de los medicamentos debe ser una prioridad de la salud pública.

La OMS la define como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema

de salud relacionado con ellos. Por lo tanto la farmacovigilancia es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes que utilizan el medicamento: el titular de la autorización de comercialización, la autoridad sanitaria reguladora, los profesionales sanitarios y los pacientes.

En el 2008, el grupo de farmacovigilancia de la Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF)² se basó en la perspectiva de la OPS/OMS, que considera que la farmacovigilancia es un componente esencial de los programas de salud pública⁶. Se trabajó con la intención de facilitar el desarrollo de sistemas de farmacovigilancia en las Américas, así como su mejoramiento y fortalecer y promover la adopción Guía de las Buenas Prácticas de farmacovigilancia, para aumentar la seguridad del paciente y de la población, de acuerdo con las necesidades de la región. Con este objetivo la Guías de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, fue validada en el 2010, para facilitar y perfeccionar el sistema de notificación de farmacovigilancia y mejorar así la seguridad de los pacientes de la región de las Américas y el Caribe.

La OPS/OMS está interesada en armonizar la información de seguridad de los medicamentos autorizados y comercializados en la región y evaluar periódicamente su relación beneficio riesgo, para mejorar así la seguridad de los pacientes.

1.1 JUSTIFICACIÓN

Cuando se solicita a la autoridad reguladora nacional, la aprobación para la comercialización de un medicamento, la demostración de su eficacia y la evaluación de su seguridad se basan generalmente en estudios clínicos realizados en unos cuantos miles de pacientes. Bajo tales circunstancias, resulta incompleta la evaluación profunda y crítica del perfil de seguridad de un medicamento⁷.

Durante los primeros años de comercialización de un medicamento para garantizar la seguridad clínica es importante realizar el monitoreo intensivo de los eventos adversos para detectar la aparición de señales de seguridad relacionadas con el uso de medicamentos. Por ejemplo: la detección de reacciones adversas de baja frecuencia que pueden resultar significativas, detección de reacciones adversas de aparición tardía, reacciones adversas graves que ameritan algún cambio en las indicaciones de seguridad del producto, o bien, la realización de planes de acción para contrarrestarlas⁸.

El Informe periódico de seguridad (IPS en algunos países de la región) de un medicamento autorizado y comercializado es un resumen de la información global actualizada de la seguridad de un medicamento, vacuna o biotecnológico, consolidada por el titular del registro sanitario, dado por la necesidad de disponer de datos con el objetivo de evaluar la relación beneficio/riesgo. La presentación es periódica lo que permite siempre estar actualizado sobre nuevos eventos adversos y cambios de forma de uso y otros aspectos farmacológicos importantes.

En este sentido el nuevo desafío de la red PARF es trabajar con los países de las Américas y el Caribe en la presentación de los informes de seguridad de los productos farmacéuticos comercializados, como forma de realizar un seguimiento de los productos que usa la población y generar un mayor intercambio de información en la región.

1.2 MARCO MUNDIAL

En 1995, la Comunidad Europea legisla un cambio en la regulación de los medicamentos, con aumento en el sistema de vigilancia, que permite a los reguladores responder mas rápidamente y fortalecidos, con el interés de proteger la salud publica sobre los temas de seguridad de los medicamentos. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha continuado desarrollando

herramientas como las guías de Buenas Prácticas en Farmacovigilancia y han trabajado desde 2010 para definir e implementar una nueva legislación sobre farmacovigilancia enmendando la existente. Esta nueva legislación tiene como el fortalecimiento del sistema de monitoreo de la seguridad de los medicamentos comercializados. En este sentido han trabajado en forma amplia con todos los actores incluyendo la Comisión Europea, compañías farmacéuticas, autoridades nacional, pacientes y profesionales de la salud para asegurar que esta nueva legislación este efectivamente implementada en el 2012-2013⁹¹⁰.

La decisión se basa en fortificar la farmacovigilancia para mejorar la protección de la salud trabajando en:

- Fortalecer el sistema de monitoreo de seguridad y uso de los medicamentos.
- Clarificar y simplificar las tareas de las partes involucradas.
- Mejorar los procedimientos de la decisión y reducir los costos administrativos.
- Fortalecer la comunicación y transparencia sobre la seguridad de los medicamentos.

Un ejemplo interesante sobre la legislación Europea en Farmacovigilancia es la que presenta la Agencia española de Medicamentos¹.

En el caso de la Food and Drug Administration (FDA) desde 1996 elabora las guías para la presentación del informe periódico de seguridad de medicamentos registrados (*ICH E2C Periodic Safety Update Report Guideline, E2C guideline*¹²). En este documento se establece el Informe Periódico de Seguridad (Periodic Safety Update, PSUR) como un formato armonizado post comercialización para los medicamentos aprobados y describen el contenido y, tiempos de presentación. En Mayo 1997, la FDA publica la *guidance for industry E2C Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs* (ICH E2C guidance)¹³. En Febrero de 2003 y luego en 2004, La FDA enmienda y agrega un addendum para *guidance for industry Addendum to E2C Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs (addendum to the E2C guidance)*.⁴ Dada las discusiones internacionales de seguridad en Noviembre de 2012, FDA publica *E2C (R2) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*, en el cual describe el formato, contenido y tiempos para presentar *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) E2C(R2)*⁷. En particular, se reemplaza el PSUR con el PBRER *for postmarket periodic safety reporting*, con el intento de promover un acercamiento consistente a los informes periódicos entre las regiones de la ICH y intensificar la eficiencia, reduciendo el numero de informes generados a las autoridades regulatorias.

2. OBJETIVO

Para la elaboración de este documento, el grupo de farmacovigilancia de la Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) se basó en la perspectiva de la OPS/OMS, que considera que la farmacovigilancia es un componente esencial de los programas de salud pública. Se trabajó con la intención de armonizar la información contenida en los Informes periódicos de seguridad de los países de la región como parte de la mejora de las buenas prácticas de farmacovigilancia, para así aumentar la seguridad del paciente y de la población, de acuerdo con las necesidades de la región.

En objetivo de este documento es dar los lineamientos para la armonización de la presentación de los informes periódicos de seguridad de los medicamentos comercializados en los países de las Américas y del Caribe, con la finalidad de mejorar la comunicación de los problemas de salud relacionados a los medicamentos.

Los países pueden seleccionar, adaptar o modificar las recomendaciones según sus necesidades y su legislación, de modo que se incluya a todas las partes involucradas.

Establecer los requisitos técnicos necesarios para la presentación de Informes Periódicos de Seguridad de los medicamentos, vacunas y biotecnológicos, a la autoridad competente.

2.1 BENEFICIOS

Los informes periódicos de seguridad 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 de que el medicamento se comercialice en el extranjero.
- Crear periódicamente la oportunidad para una pre-evaluación completa de seguridad del producto farmacéutico.

3. INFORMES PERIODICOS DE SEGURIDAD

El objetivo principal del Informe Periódico de Seguridad es presentar un análisis exhaustivo y crítico de la relación beneficio/riesgo del medicamento, teniendo en cuenta la nueva información emergente en el contexto de la información acumulada de seguridad. Por tanto, el informe periódico es una herramienta para la evaluación posterior a la autorización en el periodo de tiempo definido en el ciclo de vida de un producto.

3.1 Principios generales

El **Informe periódico de seguridad** es un resumen de la información global actualizada de la seguridad de un medicamento, vacuna o biotecnológico, consolidada por el titular del registro sanitario, dado por la necesidad de disponer de datos con el objetivo de evaluar la relación beneficio/riesgo durante toda la vida del fármaco en el mercado.

Un Informe periódico de seguridad está destinado a proveer una actualización de la experiencia de seguridad en todo el mundo de una especialidad medicinal registrada, a la Autoridad Competente del país de acuerdo a los tiempos por esta definida.

Las autoridades en salud necesitan que les provean un resumen de la información del medicamento, principalmente sobre la evaluación crítica del balance beneficio/riesgo del medicamento, para poner en evidencia cualquier cambio en la información de seguridad. Esta evaluación es relevante para definir, si es necesario realizar nuevas investigaciones y/o si se deben hacer cambios en el prospecto u otra forma de información del medicamento. La elaboración de este tipo de informes es de vital importancia para facilitar la evaluación de señales de seguridad relacionadas con el uso de los medicamentos, por ejemplo: la detección de reacciones adversas de baja frecuencia de aparición que pueden resultar significativas, detección de reacciones adversas de aparición tardía, reacciones adversas graves / mortales que ameriten algún cambio en las indicaciones de seguridad del producto o bien, la realización de planes de acción con el objetivo de prevenirlas.

Los principales objetivos del Informe Periódico de seguridad son:

- Asegurar que el balance/riesgo se mantiene favorable.

-
- Asegurar que la información del producto esta actualizada.
 - Restablecer y publicar los riesgos conocidos del medicamento o combinación de medicamentos, es decir su perfil de seguridad.

3.2 Presentación de los Informes Periódicos de Seguridad

Los IPS deben ser presentados a las autoridades sanitarias cumpliendo la legislación de cada país.

El informe deberá incluir la forma farmacéutica y dosificación incluyendo la formulación, como también todas las indicaciones, asociadas con el principio activo, se pueden presentar datos separados de diferentes formas farmacéuticas, indicaciones o poblaciones (ejemplo niños vs. adultos) , sin embargo una revisión total de los datos combinados es lo mas conveniente de ser presentado.

Para sustancias combinada también se pueden registrar individualmente, la información de seguridad para las combinaciones fijas debe ser presentada en IPS individuales o ser incluidas como presentaciones separadas en el informe de los componentes separados pero que la información este en los dos IPS.

3.3 ALCANCE

Toda empresa farmacéutica, sea laboratorio industrial farmacéutico o importadora legalmente establecida conforme a las leyes de cada país o sea el Titular de Comercialización de Autorización del medicamento (TAC) se halla obligado a presentar los Informes Periódicos de Seguridad (IPS) para los medicamentos, vacunas y biotecnológicos que cuenten con registro sanitario y se comercialicen en el país.

4.3 Compromiso sinceridad, transparencia y comunicación *ojo ver que se repiten los conceptos*

El compromiso sinceridad (to openness) y transparencia es explicito y necesario en la nueva farmacovigilancia. Las medidas de transparencia y comunicación con el objetivo de mejorar la interrelación de las agencias de medicamentos con el público y aumentar la transparencia de sus operaciones como parte de la implementación de la farmacovigilancia, se detallan:

- A pedido del comité, se deberán organizar audiencia publica por la agencia regulatoria sobre los temas relacionados a la seguridad de los medicamentos individuales o clases de medicamentos. Estas audiencias proveerán a los miembros del público una oportunidad para comprometer a las agencias y el público en los temas de seguridad que les afecten.

- La agencia debe desarrolla un portal tal linked los medicamentos de otros países de las Américas o miembros de la Comunidad Europea. Hasta que esto pueda generarse un sitio website de la agencia regulatoria de medicamentos debe ser publicado con las novedades de farmacovigilancia.

La lista publicidad de los medicamentos con el estado de monitoreo debe establecerse y mantenerse en la agencias reguladoras en colaboración con los países de las Américas. Esta lista deberá incluir un link electrónico a las paginas Web relevantes donde este la información y el resumen del Plan de gestión de riesgos del producto publicitado

Además, los profesionales de la salud y los pacientes deberían ser capaces de identificar fácilmente estos productos a través de su etiqueta. Un símbolo negro deberá emplearse en los países y un párrafo estandarizado explicatorio que fomente a los profesionales de la salud y los pacientes a informar las sospechas de reacciones adversas, deberá ser incluido en la etiqueta de estos medicamentos. En la comunidad europea se usa un símbolo negro cuando el comité de evaluación define que es necesario.

La publicación de la lista junto con una apropiada comunicación debería fomentar a los profesionales de la salud y a los pacientes a informar todas las sospechas de reacciones adversas en asociación con los productos medicinales objetos de monitoreo adicional. La lista debe ser publicada en el sitio web de la agencia reguladora del medicamento.

Reuniones de los interesados

Las agencias deben promover y realizar una serie de reuniones con los interesados para asegurarse y promover los nuevos sistemas de presentación además del intercambio de ideas opiniones y conceptos.

4.4 Obligaciones de las TARC

El titular de una autorización de comercialización (TAC) debe velar por la existencia de un sistema apropiado de farmacovigilancia que le permita asumir sus responsabilidades y obligaciones con relación a las especialidades farmacéuticas que comercializa y asegurar la adopción de las medidas oportunas cuando sea necesario.

Estas obligaciones y responsabilidades deben estar establecidas en diversos documentos legales. Con el objetivo de facilitar el desarrollo de estas obligaciones, se establecen en algunos países las buenas prácticas de farmacovigilancia para la industria farmacéutica, como un conjunto de estándares de calidad referentes a la organización y funcionamiento de los titulares de autorización de comercialización de medicamentos. La aplicación de estos principios por parte de los TAC debe permitir garantizar la autenticidad y la calidad de los datos de seguridad para la evaluación continua de los riesgos asociados a las especialidades farmacéuticas que comercializa.

Este proceso conduce como mínimo a una retroalimentación de las conclusiones del análisis de datos. Idealmente, también incluye recomendaciones para cambios en los procesos y sistemas de salud, tales como la realización y aprovechamiento de análisis significativos y el aprender de las notificaciones. La difusión de lo aprendido requiere competencias y otros variados recursos humanos y financieros. Por su parte, la autoridad que recibe las notificaciones debe ser capaz de influir en las soluciones, así como de diseminar la información y de recomendar los cambios pertinentes.

Cada Titular del Registro es responsable de presentar los IPS, aunque varios titulares o fabricantes comercialicen el mismo producto en el país.

5. FORMATO de IPS

El informe periódico de seguridad debe contener al menos la siguiente información, que se detalla a continuación. Se debe tener en cuenta que todas las secciones deben ser completadas, y cuando no se disponga de la información, se debe declararlo.

La siguiente estructura del Informe Periódico de Seguridad está conforme de acuerdo a la directriz de E2C, establecida por la ICH:.

Portada

La portada del documento debe incluir la siguiente información:

- Numero del IPS (corresponde a un correlativo)
- Nombre comercial y DCI del medicamento
- Nombre y dirección del titular del registro
- Periodo que cubre el IPS
- Fecha Internacional de primera comercialización (IBD)
- Fecha de elaboración (en que se concluye) del reporte (día/mes/año)
- Cualquier declaración sobre la confidencialidad de la información incluida en el IPS

Resumen Ejecutivo

Esta sección debe proporcionar un resumen conciso de la información más importante contenida en el informe, y debe incluir la siguiente información:

- Introducción;
- Número de reporte e intervalo de la presentación del informe;
- Breve referencia de las características del medicamento: mecanismo de acción, clase terapéuticas, indicaciones, dosis, vía de administración y forma farmacéutica;
- Estimación de la exposición acumulada de los sujetos en ensayos clínicos, exposición post-comercialización en el intervalo y acumulada;
- Número de países en los que esta autorizado el medicamento;
- Resumen de la evaluación general beneficio/riesgo;
- Medidas adoptadas o propuestas por razones de seguridad, incluyendo cambios significativos en la información de referencia del producto, otras actividades de minimización de riesgo;
- Conclusión.

Tabla de contenido

Esta sección enuncia los contenidos del informe

5.1 Introducción

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

- IBD;
- Número del IPS y periodo de tiempo que cubre el informe;
- Características del medicamento: mecanismo de acción, clase terapéutica, dosis, vía de administración y forma farmacéutica;
- Una breve descripción de la indicación aprobada y de la población;
- Una breve descripción y explicación de cualquier información que no haya sido incluida en este informe.

5.2 Situación mundial de la autorización de comercialización

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

-
- Fecha de autorización de comercialización y sus renovaciones en cada país;
 - Indicación aprobada en cada país;
 - Dosis aprobadas en cada país.

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

5.3 Acciones tomadas por razones de seguridad en el periodo de reporte

Esta sección debe incluir una descripción de las acciones tomadas por el titular de la autorización de comercialización, patrocinador de un ensayo clínico, autoridades reguladoras o por los comités de ética, en relación con la seguridad del medicamento durante el periodo cubierto por el informe, en relación con cualquiera de los usos en investigación o experiencia post-comercialización, incluyendo:

- Cambios significativos en la relación beneficio/riesgo del medicamento aprobado;
- Presenta un impacto importante en la conducción de un ensayo clínico específico.

Las razones de seguridad que dirigen estas decisiones deberán ser descritas y documentadas anexando los documentos cuando sea apropiado.

Ejemplos de medidas significativas adoptadas por razones de seguridad incluyen:

Acciones relacionadas con los medicamentos 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 fármaco, ya sea este el objeto de investigación o el fármaco 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;
 - Requisito especial de informes relacionados con la seguridad, solicitado por la agencia reguladora, y
 - Emisión de una comunicación a los investigadores o profesionales de la salud

Acciones relacionadas con los medicamentos comercializados:

- Denegación de autorización de comercialización, ya sea general o para una indicación específica, incluyendo los casos de desistimiento voluntario de la solicitud por parte del titular, señalando razones;
- Denegación de la renovación de la autorización sanitaria (especificando causa);
- Suspensión de la autorización de comercialización o retiro del mercado;
- Suspensión del suministro del medicamento por el titular de la autorización sanitaria;
- Actividades de Gestión del Riesgo, Incluyendo:
 - Restricciones significativas en la distribución o introducción de alguna medidas de minimización del riesgo;

-
- Cambios en las indicaciones terapéutica o en las poblaciones a las cuales esta dirigido el medicamento;
 - Comunicación a los profesionales de la salud, y
 - Nuevo requisito de estudio post-comercialización solicitado por la agencia reguladora.

5.4 Cambios en 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. Tales cambios podrían incluir información de nuevas contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, interacciones, sobredosis, hallazgos importantes de estudios clínicos en curso y terminados, y los hallazgos no clínicos significativos.

5.5 Exposición estimada y patrones de uso

Se deberá proporcionar una estimación del tamaño y naturaleza de la población expuesta a nivel mundial al fármaco en el periodo que cubre el informe. Adicionalmente se deberá proporcionar información sobre la exposición acumulada en los ensayos clínicos, y los datos de exposición acumulada y en el periodo del informe, relacionada con el uso pos-comercialización. Deberá contener una breve descripción del método utilizado para estimar los sujetos/pacientes expuestos, así como las limitaciones del mismo.

5.5.1 Exposición estimada acumulada en los ensayos clínicos

Es deseable exponer los siguientes datos, la información se puede presentar en forma tabulada:

- Número acumulado de los sujetos en los ensayos clínicos en curso y terminados, expuestos al producto de investigación, placebo y/o comparador activo desde la fecha de inicio del ensayo clínico DIBD. Se reconoce que para productos más antiguos los datos precisos pueden no estar disponibles.
- El número de sujetos expuestos puede detallarse por subgrupo de edad, sexo y raza/etnia.
- Es importante especificar diferencias importantes entre los ensayos como dosis, vías de administración, o poblaciones de pacientes.
- Si los ensayos clínicos han sido o están siendo realizados en poblaciones especiales (por ejemplo: mujeres embarazadas, pacientes con insuficiencia renal, hepática o insuficiencia cardíaca o pacientes con polimorfismo genéticos relevantes) se debe proporcionar el número de pacientes expuestos, según el caso.
- Cuando hay diferencias sustanciales en el tiempo de exposición de los sujetos asignados al azar al producto en investigación o comparador, puede ser útil expresar la exposición en sujetos-tiempo (sujeto-día, -mes, o -año).
- La exposición de los sujetos en ensayos clínicos debe ser expresada por indicación, si los eventos adversos serios se presentan también por indicación.
- Se deben expresar las características demográficas en forma de tablas separadas para los ensayos clínicos desarrollados con interés particular.

5.5.2 Exposición de pacientes acumulada y en el periodo que cubre el informe durante la post-comercialización

Se deben presentar las estimaciones en forma separada, especificando la exposición al fármaco durante el intervalo del informe (si no es el primero, considerar desde la DPL del informe anterior) y, cuando sea posible, la exposición acumulada (desde la IBD)

En esta sección el número estimado de pacientes expuestos debe proporcionarse cuando sea posible, junto con el método utilizado para dicho cálculo, si no es posible realizar la estimación del número de pacientes expuestos, se considerarán apropiadas otras medidas alternativas de exposición como días-paciente o número de prescripciones. Deberá describirse el método utilizado para su estimación.

Solo si las medidas anteriores no están disponibles, se podrán utilizar estimaciones de la cantidad del producto total vendido (tonelaje o unidades de dosificación). El concepto de "Dosis Diaria Definida" (DDD) también puede ser utilizado para estimar la exposición de paciente.

Los datos deben presentarse de acuerdo a las siguientes categorías:

1. Exposición general post-comercialización

Los datos deben presentarse por indicación, sexo, edad, dosis, forma farmacéutica, y región, cuando aplique, además se puede incluir dependiendo del producto, otras variables, tales como el número de vacunaciones, vías de administración, y la duración del tratamiento.

Cuando hay patrones en los reportes que indican una posible señal de seguridad, se deben presentar los datos de exposición de los subgrupos correspondientes.

2. Uso post-comercialización en poblaciones especiales:

Cuando se haya usado en medicamento en poblaciones especiales, la información disponible sobre el número acumulado de pacientes expuestos y el método para calcularlo, deberán ser proporcionados.

Las poblaciones que deben ser consideradas incluyen, entre otras a:

- Población pediátrica;
- Pacientes de edad avanzada;
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia;
- Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática;
- Pacientes con comorbilidades relevantes;
- Pacientes con enfermedades diferentes a las estudiadas en los ensayos clínicos;
- Poblaciones con polimorfismos genéticos relevantes; y
- Pacientes de diferentes orígenes raciales y/o étnicos.

3. Otros usos post-comercialización:

Si el titular de la autorización de comercialización tiene conocimiento de patrones de uso del medicamento, considerando que es relevante para la interpretación de los datos de seguridad, se hará una breve descripción de estos usos. Ejemplos de patrones de uso pueden incluir, sobredosis, abuso, mal uso y usos fuera de las indicaciones aprobadas. El titular de la autorización de comercialización puede comentar si el uso por fuera de las indicaciones aprobadas está 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, ésta debe ser proporcionada.

6. Presentación tabulada de datos en forma resumida

En esta sección se debe presentar el resumen del acumulado de eventos adversos graves de los ensayos clínicos y de los eventos adversos graves presentados de la post-comercialización, que han sido reportadas al titular de la autorización de comercialización desde la DIBD.

6.1 Información de referencia

Se debe especificar la versión del diccionario de codificación usado para el análisis de las reacciones adversas.

6.2 Presentación tabulada resumida del acumulado de los eventos adversos serios de los ensayos clínicos

En esta sección se debe presentar en forma acumulada los eventos adversos serios provenientes de los ensayos clínicos desde DIBD hasta el DLP del informe actual. El titular 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 considerando el Sistema por Órganos (SOC), tanto para el medicamento en investigación, así como para el comparador (comparador activo, placebo). Alternativamente, cuando sea factible, las tabulaciones de los eventos adversos graves se pueden presentar por ensayo, indicación, vía de administración, u otras variables.

Los datos presentados de los eventos adversos graves de los ensayos clínicos, debe considerar las siguientes características:

- Solo deben señalarse los eventos adversos serios, de acuerdo a lo establecido en la definición.
- Si se utiliza el Diccionario Médico para Actividades Regulatoras (MedDRA) para la codificación de eventos adversos, se deberán especificar el término preferido (PT) y el nivel Sistema de Órganos (SOC).
- Las tabulaciones deben incluir información de los ensayos clínicos ciegos y no ciegos. El patrocinado/titular de la autorización de la comercialización no deben desenmascarar los datos con la finalidad específica de preparación del informe periódico de seguridad.

6.3 Presentación tabulada resumida del acumulado y en el periodo del informe proveniente de fuentes de datos post-comercialización

Se debe proporcionar las reacciones adversas desde la IBD hasta el DLP del periodo cubierto por el informe. Es importante considerar:

- Reacciones adversas serias y no serias reportadas espontáneamente, incluyendo los reportes de los profesionales de la salud, consumidores, literatura científica y autoridades reguladoras.
- Reacciones adversas serias de estudios observacionales.

La información debe incluir los datos acumulados y del intervalo del informe, organizado por el Sistema de Órganos (SOC). Para informar situaciones específicas o especiales, se pueden presentarse tabulaciones adicionales de reacciones adversas por indicación, vía de administración u otras variables.

7. Resumen de hallazgos relevantes de los ensayos clínicos durante el intervalo del informe

Esta sección debe proporcionar un breve resumen de la información relevante que surja de los ensayos clínicos realizados durante el periodo del informe, sobre nuevos hallazgos en materia de eficacia/efectividad y seguridad. Las señales de seguridad derivadas de los ensayos clínicos deben ser abordadas en la sección “Revisión de Señales” y su evaluación en la sección “Evaluación de señales”.

Cuando sea pertinente para la evaluación beneficio/riesgo, se debe incluir en esta sección información sobre la falta de eficacia en ensayos clínicos para tratamientos de enfermedades que no comprometen la vida, en indicaciones aprobadas. La información sobre la falta de eficacia de los ensayos clínicos con productos destinados a tratar o prevenir enfermedades graves o potencialmente mortales debe resumirse en la sección “Falta de Eficacia en ensayos clínicos controlados”.

La información relevante se puede categorizar por sexo y edad (particularmente niños vs adultos), indicación, dosis y región.

Se deberá incluir al informe un anexo que incluya el listado de los ensayos clínicos terminados o en curso en la etapa post-comercialización, diseñados con el objetivo principal de identificar, caracterizar o cuantificar un problema de seguridad o confirmar el perfil de seguridad del medicamento. El listado debe incluir la siguiente información para cada ensayo:

- Identificación del estudio (número del protocolo u otro identificador);
- Título del estudio;
- Tipo de estudio (ensayo clínico aleatorizado, estudio de cohortes, estudio de casos y controles);
- Población estudiada (incluyendo el país y otros descriptores de población relevantes, como por ejemplo, población pediátrica o sujetos con insuficiencia renal)
- Fecha de inicio del estudio y fechas de finalización previstas.
- Estado:
 - ✓ En curso
 - ✓ Terminado

Se deben señalar las evidencias de nuevas señales de seguridad provenientes de ensayos clínicos terminados, en proceso y del seguimiento a largo plazo de sujetos en los ensayos clínicos. Para otros usos terapéuticos del producto, también se debe aportar la información relevante de seguridad que proviene de estudios específicos (ej. Uso compasivo, uso específico en pacientes). En esta sección también se debe incluir la información relativa al uso del fármaco en terapias combinadas a dosis fijas, si el mismo también se ha aprobado para este uso o en régimen multidosis, si es necesario se puede incluir información relevante de seguridad para los componentes individuales de la combinación. La información a considerar en este punto puede venir de:

- Ensayos clínicos terminados
- Ensayos clínicos en proceso
- Seguimiento a largo plazo
- Otros usos terapéuticos de los medicamento
- Datos nuevos de seguridad relacionados con terapias a dosis fijas.

8. Hallazgos de Estudios Observacionales (no intervencionales)

Esta sección debe incluir información relevante de seguridad con impacto potencial en la evaluación beneficio/riesgo, proveniente de estudios observacionales, estudios epidemiológicos, registros, programas de vigilancia activa y estudios de utilización de medicamentos

Se deberá incluir al informe un anexo que incluya el listado de los estudios observacionales, diseñados con el objetivo principal de identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo en particular o determinar la efectividad de las medidas de gestión del riesgo que se hayan realizado o estén en curso durante el periodo del informe.

9. Información de otros ensayos clínicos y otras fuentes

9.1 Otros Ensayos Clínicos

Se debe resumir la información proveniente de cualquier otra fuente de estudios/ensayos clínicos, incluyendo los resultados de análisis combinados o metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados.

9.2 Errores de Medicación

Se debe suministrar información relevante sobre los patrones de errores de medicación y errores de medicación potenciales, incluso cuando no se asocian con resultados adversos. Un error de medicación potencial, es el reconocimiento de las circunstancias que pueden dar lugar a un error de medicación, y puede o no implicar al paciente. Dicha información puede ser relevante para la interpretación de los datos de seguridad o la evaluación global del perfil beneficio/riesgo del medicamento.

Las señales o los riesgos identificados a partir de cualquier fuente de información deben ser presentados y evaluados en las secciones correspondientes del informe.

10. Datos no Clínicos

Se deben incluir los principales hallazgos de seguridad provenientes de estudios no clínico *in vivo* e *in vitro* en desarrollo o terminados durante el intervalo del informe (por ejemplo: carcinogenicidad, reproducción o estudios de inmunogenicidad)

11. Literatura

El TAC puede incluir los nuevos e importantes hallazgos de seguridad, publicados en la literatura científica o puesta a disposición como manuscritos inéditos.

12. Otros informes periódicos

Si el TAC elabora múltiples informes para una sola sustancia activa (por ejemplo, cubriendo diferentes indicaciones o formulaciones), en esta sección se deben resumir los hallazgos significativos de estos informes.

13. Falta de eficacia en ensayos clínicos controlados

Los datos de los ensayos clínicos que indiquen falta de eficacia de los productos destinados a tratar o prevenir enfermedades graves o potencialmente mortales y que puedan reflejar un riesgo significativo para la población tratada, se deben resumir en esta sección.

14. Información de último momento

Se debe incluir información importante sobre seguridad, eficacia y efectividad potencialmente importante que se haya presentado después del DLP, pero durante el periodo de preparación del informe. También se debe informar cualquier cambio significativo en la información de referencia del producto después de la DLP del informe pero antes de la presentación del mismo, por ejemplo: contraindicaciones, advertencias precauciones o nueva reacción adversa.

15. Revisión de Señales: Nuevas, en cursi o cerradas.

Se debe incluir información de señales de seguridad que se han cerrado (es decir, que se completó la evaluación) durante el intervalo del informe, así como también de las señales que se encuentran en curso, en las que el TAC ya ha adelantado un proceso de revisión y/o evaluación.

Cabe destacar que una señal puede provenir de procesos cualitativos (por ejemplo: reporte de casos individuales y series de casos) o procesos cuantitativos (por ejemplo: una puntuación de desproporcionalidad, hallazgos en ensayos clínicos o estudios epidemiológicos). La nueva información de importancia clínica de una señal ya cerrada, derivada durante el periodo de presentación del informe, también constituye una nueva señal, otros ejemplos incluyen:

- Cambios clínicamente significativos en la gravedad del riesgo;
- Aumento en la frecuencia del riesgo identificado; y
- 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.

Se deben tabular todas las señales en curso o cerradas hasta la DLP del informe, esta tabla debe incluir la siguiente información: una breve descripción de la señal, fecha de conocimiento de la señal por parte del TAC, estado de la señal (cerrada o en proceso hasta la DPL), fecha de cierre de la señal (si aplica), fuente de la señal, resumen de la información importante de la señal, planes para la evaluación adicional, y acciones tomadas o planificadas.

Si alguna Agencia Reguladora ha solicitado al titular investigar para obtener información sobre un tema específico (no considerado una señal), la información se puede aportar en esta sección. Si el tema específico se convierte en una señal, se debe incluir en la tabulación respectiva y discutir en la sección "Evaluación de Señales".

16. Evaluación de señales y riesgos

En esta sección el TAC debe suministrar información acerca de:

- Los riesgos identificados y potenciales;
- La evaluación de todas las señales cerradas durante el intervalo del informe;
- La evaluación de la nueva información respecto a la conocida previamente de los riesgos identificados o potenciales;
- Una caracterización actualizada de los riesgos potenciales e identificados; y
- Un resumen de la efectividad de las actividades de minimización de riesgos.

16.1. Resumen de los aspectos de seguridad

Se debe proveer información en forma resumida acerca de los aspectos de seguridad del fármaco al inicio del intervalo del informe sobre los que sea necesario llevar a cabo una nueva evaluación, la cual comprende: riesgos identificados importantes, riesgos potenciales importantes, e información importante faltante.

Los siguientes factores deben ser considerados cuando se determina si un riesgo es importante: gravedad médica del riesgo, incluido el impacto sobre los pacientes individuales; su frecuencia, previsibilidad, evitabilidad y reversibilidad.

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.

16.2 Evaluación de Señales

Esta sección debe incorporar un resumen de los resultados de las evaluaciones de todas las señales de seguridad (clasificadas o no como importantes) cerradas durante el periodo del informe. Una señal de seguridad se puede cerrar porque esta fue refutada o porque se determinó después de la evaluación que era un riesgo potencial o identificado. Por lo tanto, se pueden definir dos 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, y aquellas señales que han sido categorizadas como un riesgo potencial o identificado, están incluyen la falta de eficacia.

Se debe proporcionar una descripción de la evaluación de las evidencias disponibles y las premisas sobre las cuales se basó para llegar a los resultados obtenidos, respecto a si la señal fue refutada o si es considerada un riesgo potencial o identificado por el TAC. Si fuese necesario la evaluación de las señales se puede presentar por indicación o población expuesta.

Cuando varias evaluaciones se incluyen en las dos categorías de señales de señales, la información se puede presentar en el siguiente orden:

- Señales refutadas y cerradas;
- 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.

Cada evaluación de la señal debe incluir la siguiente información según corresponda: Fuente de la señal; antecedentes relevantes para la evaluación del caso; métodos de evaluación, incluidas las fuentes de datos, los criterios de búsqueda y términos específicos de MedDRA; resultados, debe incluir el análisis crítico de los datos considerados en la evaluación de la señal; discusión; y resultados.

16.3 Evaluación de riesgos y de nueva información

Esta sección debe incluir una evaluación crítica de la información sobre nuevos riesgos que no estén considerados en las secciones anteriores. La información nueva, que constituye una señal sobre un riesgo previamente reconocido o refutado, debe ser presentada en la sección “Evaluación se Señales”

La nueva información que surge en el periodo del informe, sobre un riesgo reconocido que no constituya una señal, se deberá tratar en esta sección (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 nueva información se puede organizar de la siguiente forma:

nueva información sobre los riesgos potenciales considerados importantes, nueva información sobre riesgos identificados considerados importantes, nueva información sobre otros riesgos potenciales considerados no importantes, nueva información sobre otros riesgos identificados considerados no importantes.

El enfoque de la evaluación es la nueva información que ha surgido durante el intervalo del informe, esta debe ser concisa e interpretar el impacto, si lo hay, en la comprensión y caracterización del riesgo.

Las evaluaciones pueden 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.

16.4 Caracterización de los riesgos

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

- Frecuencia;
- Número de casos (numerador), precisión de la estimación, teniendo en cuenta el origen de los datos;
- Grado de uso (denominador), expresado en número de pacientes o pacientes-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, etc.);
- Dosis, vía de administración;
- Duración del tratamiento, periodo de riesgo;
- Prevención del riesgo (grado de predicción, posibilidad para controlar una reacción adversa o parámetro de laboratorio);
- Reversibilidad;
- Mecanismo potencial de evidencia;
- Solidez de la evidencia e incertidumbre.

Cuando la información que falte podría constituir un riesgo importante, debe ser incluido como un problema de seguridad. Las limitaciones de la base de datos de seguridad (en términos de número de pacientes estudiados, la exposición acumulada o el uso a largo plazo, etc.) deben ser discutidos.

Para el caso de los informes realizado para un medicamento que tiene varias indicaciones, formulación 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 con la sustancia activa, riesgos relacionados a una formulación específica o vía de administración (incluir la exposición ocupacional), riesgos relativos a una población específica, y los riesgos asociados con el uso sin prescripción (para fármacos disponibles con prescripción o sin prescripción).

16.5 Efectividad de la minimización del riesgo (si es aplicable)

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. Si es relevante dicha información se puede resumir por regiones.

17. Evaluación del Beneficio

Comprende la información de base y la nueva información identificada sobre los beneficios del medicamento, que apoya la evaluación de la relación beneficio/riesgo.

17.1 Información Importante

En esta sección se debe presentar la información sobre la eficacia y efectividad del medicamento conocida al inicio del intervalo del informe, sobre la cual se fundamenta la evaluación del beneficio. Esta información se debe relacionar con la indicación aprobada de medicamento. Si el medicamento presenta varias indicaciones, poblaciones y/o rutas de administración, la información se debe caracterizar por separado por estos factores, cuando sea relevante.

17.2. Nueva información identificada sobre eficacia/efectividad

En esta sección se debe incluir la nueva información sobre eficacia y efectividad de las indicaciones aprobadas que este disponible durante el intervalo del informe.

17.3 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 intervalo del informe, para las indicaciones aprobadas. Se deberá realizar una evaluación crítica tanto de los aspectos que apoyan la evidencia como de las limitaciones de las mismas sobre la eficacia/efectividad, considerando lo siguiente: una breve descripción de la fuerza o nivel de la evidencia del beneficio, teniendo en cuenta el comparador, el tamaño del efecto, el rigor estadístico, deficiencias y solidez de la metodología, y consistencia de los resultados entre los estudios; la nueva información que cuestiona la validez de una variable alternativa (si se utiliza); importancia clínica del tamaño del efecto; grado en el que la respuesta al tratamiento se puede generalizar entre las poblaciones de pacientes para los cuales el medicamento está indicado; caracterización de la relación dosis-respuesta; duración del efecto; eficacia comparativa; y determinación de la medida en que los resultados de la eficacia de los ensayos clínicos, son generalizables a las poblaciones de pacientes tratadas en la práctica clínica.

18. Análisis integrado del 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 fármaco.

18.1. Contexto beneficio/riesgo – Necesidad Médica y alternativas importantes

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

18.2. Evaluación del análisis beneficio/riesgo

Para los productos aprobados para 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 en una indicación, de ser posible la evaluación debe ser presentada por poblaciones.

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 ser tratada, prevenida o diagnosticada, su intensidad, gravedad y población a ser tratada)
- Con respecto al beneficio, se debe tener en cuenta su naturaleza, importancia clínica, duración y grado de generalización, así como también la evidencia de la eficacia en los pacientes que no responden a otras terapias o tratamientos alternativos.
- Con respecto al riesgo, considere su importancia clínica, por ejemplo: naturaleza de la toxicidad, gravedad, frecuencia, grado en el que se puede prevenir, 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, describir como impacta la incertidumbre en la evaluación de los beneficios y riesgos.

Se debe realizar un análisis detallado de la relación beneficio/riesgo, cuando se incluye nueva información o se ha solicitado un informe *ad hoc*. Por otro lado, en caso de que se disponga de poca información nueva o la misma no sea muy relevante durante el periodo del informe, se debe realizar una evaluación beneficio/riesgo, enfatizando la información de seguridad actualizada en el intervalo del reporte.

19. Conclusiones y acciones

Esta sección deberá proporcionar un resumen de la nueva información que haya surgido durante el intervalo del informe y su implicancia en la evaluación beneficio/riesgo para cada indicación aprobada, así como también para cada sub-grupo, si es relevante. En TAC, deberá evaluar la necesidad de proponer nuevos cambios en la información e 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 de actividades de minimización del riesgo; esta información también puede ser utilizada para la preparación del plan de gestión de riesgos.

Si es requerido por la normativa de los países, el TAC deberá proporcionar, en un apéndice, la información sobre los cambios finales, en curso o propuestas de cambios de la información nacional o local del producto autorizado.

20. Anexos

El informe debe ir acompañada de los siguientes anexos:

-
- Información de referencia del producto;
 - Tabulación resumida del acumulado de los eventos adversos graves en los ensayos clínicos, y tabulaciones resumidas del acumulado y en el periodo del informe de los eventos adversos serios post-comercialización;
 - Resumen tabulado de las señales de seguridad (si no están incluidas en el cuerpo del documento);
 - Listado de los estudios intervencionales y no intervencionales desarrollados con el objetivo principal de realizar una monitorización de los aspectos de seguridad luego de la autorización del producto;
 - Listado de las fuentes de información utilizadas para la preparación del informe de seguridad.

En esta sección el TAC puede incluir los anexos con la información nacional o local, si se requiere.

5.1 FRECUENCIA

El responsable de farmacovigilancia de la empresa correspondiente o TARC, presentará al Centro Nacional de Farmacovigilancia o las autoridades competentes los Informes Periódicos de Seguridad (IPS) de los medicamentos, vacunas y biotecnológicos, conforme a la frecuencia establecida en cada país:

a) Cada seis meses desde la aprobación hasta que se comercialice. Bolivia y Argentina

b) Cada seis meses durante los primeros dos años a partir de la fecha emisión del registro sanitario en Bolivia. Igual que en Argentina, en EE-UU. Deben presentarse los primeros 3 años post aprobación pero pueden solicitar una dispensa para enviarla cada 6 meses los 2 primeros años que están en el mercado

c) A partir del tercer año y hasta el quinto año de la fecha emisión del registro sanitario, deberá enviarse un informe anual. Bolivia EE.UU. anualmente. En argentina los dos años siguientes Argentina

d) A partir del sexto año de la fecha emisión del registro sanitario en Bolivia, deberá presentarse el (IPS) cada cinco años, mismo que coincidirá con la renovación del registro sanitario. Cada 3 años a partir del 5 año.

e) En cualquier momento a solicitud del Centro Nacional de Farmacovigilancia o cuando la empresa hubiese detectado problemas a nivel de seguridad del medicamento, vacuna o Biotecnológico. Cuando se requiera de acuerdo al plan de gestión de riesgo o en planes de farmacovigilancia intensiva.

f) Inmediatamente que lo solicite la autoridad regulatoria. FDA o EMA.

g) La TARC podrá solicitar la modificación de las periodicidades arriba citadas justificando debidamente dicha solicitud.

h) La TARC podrá presentar los IPS de acuerdo a los plazos internacionales en el caso que los productos comercializados por laboratorios multinacionales o de productos licenciados a laboratorios nacionales, previo aviso a la autoridad regulatoria local.

Dependiendo la antigüedad del Producto, también es la frecuencia de presentación 1 y 2 años Semestral, 3 y 5 años Anual, 6 a 10 años Quinquenal y Mayor a 10 años No requiere IPS

En el caso de Cuba, los productos se clasifican en I y II y categorías ABC y D y dependiendo de esto es el tiempo que deben presentarlos.

EMA

La siguiente tabla muestra los periodos de presentación de IPS para la EMA para los medicamentos comercializados. Si el producto no está comercializado aun o probado todavía se el darán seis meses antes de la comercialización.

IPS año	Tiempo que cubre la presentación
1	6 meses
2	6 meses
3	6 meses
4	6 meses
5	12 meses
6	12 meses
7	3 años
8, 9 etc.	3 años

La fecha de cierre (en inglés *data lock point*, DLP) se define como la fecha límite de los datos que hay que incluir en el IPS. Esto puede ponerse de acuerdo con la fecha Internacional de nacimiento (IBD) del medicamento o en la comunidad europea es el *European birth date* (EBD). En todos los casos la presentación del IPS no debe ser mayor a 60 días luego de DLP. Cada IPS debe cubrir el periodo de tiempo desde el último informe.

La mayoría de los productos similares pueden ser ubicados en el mismo ciclo que el innovador. En la mayoría de los casos, esto será en el periodo tri anual. Sin embargo, la periodicidad estándar se aplicará desde el inicio para especialidades medicinales de origen biológico con antecedentes, para medicamentos con condiciones de seguridad específicas o vigilancia intensiva (isotretinoína, clozapina, talidomida, etc.) y para nuevas formulaciones, vías de administración o indicación.

Enmiendas al periodo de presentación

La TARC o la agencia reguladora podrán pedir que la frecuencia se aumente (si se presentan problemas especiales de seguridad) o disminuya si se demuestra que no es necesaria la frecuencia establecida.

5.2 Periodo de informe

Cada IPS debe cubrir el periodo de tiempo desde el último IPS presentado y debe ser presentado dentro de los 60 días luego del DLP, no se permitirán *gaps* y se tratará de evitar que queden tiempos sin presentar o que se superpongan los mismos. Los DLP deben ser de acuerdo a la fecha internacional de registro del medicamento

8. Glosario de conceptos y términos utilizados en farmacovigilancia

Abuso. Uso excesivo intencionado, permanente o esporádico de un medicamento, que va acompañado de efectos nocivos físicos o psicológicos (2).

Acontecimiento adverso. Cualquier episodio médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene relación causal necesaria con ese tratamiento. Aunque se observa coincidencia en el tiempo, no se sospecha que exista relación causal (2).

Adulteración. Afectación del contenido o la naturaleza de un medicamento, producto biológico, dispositivo médico o suplemento dietético por un proceso de manufactura que incumple las Buenas Prácticas de Manufactura (2).

Adverse Event Reporting System (AERS, sigla en inglés del Sistema de Notificación de Eventos Adversos). Es la base de datos del sistema computarizado de notificación de eventos adversos de la FDA, diseñado para corroborar las evaluaciones de seguridad de los programas de postcomercialización para todos los medicamentos y productos biológicos aprobados (2).

Alerta o señal. Información comunicada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando previamente se desconocía esta relación o estaba documentada en forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información (2).

Algoritmo. Proceso sistematizado de decisión que consiste en una secuencia ordenada de pasos, cada uno de los cuales depende del resultado del precedente. El uso de algoritmos para tomar decisiones clínicas tiende a disminuir la variabilidad entre observadores (2).

Armonización. Proceso de búsqueda de consenso sobre requisitos y procedimientos para el registro de productos farmacéuticos y otros asuntos regulables en el que participan autoridades reguladoras y la industria farmacéutica (2).

Base de datos de farmacovigilancia. Sistema informático que permite registrar notificaciones de sospechas de reacciones adversas, una vez evaluadas y codificadas, y generar alertas o señales (2). Es el instrumento fundamental para la generación de señales y, posteriormente, posibles.

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 (2).

Beneficio/riesgo, relación. Refleja la relación entre el beneficio y el riesgo que presenta el uso de un medicamento. Sirve para expresar un juicio sobre la función del medicamento en la práctica médica, basado en datos sobre su eficacia y seguridad y en consideraciones sobre su posible uso indebido, la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, etcétera. El concepto puede aplicarse a un solo medicamento o a las comparaciones entre dos o más medicamentos empleados para una misma indicación (2).

Beneficioso[s]. Efecto[s] de una intervención terapéutica que se considera[n] favorable[s] para el paciente. Los efectos beneficiosos pueden haber sido buscados o ser inesperados (2).

Bioética. Ética de la investigación clínica. Para que un ensayo clínico u otro estudio sea ético, es necesario 1) que haya razones para dudar de cuál es la estrategia con una relación beneficio/riesgo más favorable (*equipoise*), o que, en caso de que solo se pruebe un tratamiento, haya razones para suponer que sus beneficios son superiores a sus riesgos; 2) que el diseño sea correcto y los investigadores cualificados; 3) que los participantes tengan conocimiento de causa y

actúen libre y voluntariamente. Los cuatro principios básicos de la bioética son el respeto por las personas, la beneficencia, la justicia (enunciadas en el Informe Belmont) y la no maleficencia, enunciada por D. Gracia (2).

Biológico. Producto médico preparado a partir de material biológico de origen humano, animal o microbiológico (como productos sanguíneos, vacunas, insulina, etc.) (2).

Buenas prácticas de farmacovigilancia. Conjunto de normas o recomendaciones destinadas a garantizar: la autenticidad y la calidad de los datos recogidos para la evaluación en cada momento de los riesgos asociados a los medicamentos; 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 evaluación de las notificaciones y en la generación de señales de alerta (2).

Causa alternativa. En la evaluación de la relación de causalidad, es la existencia de una explicación, una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente, más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado (2).

Causalidad (véase también Imputabilidad). El 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 permite determinar una categoría de causalidad.

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

- **Definitiva:** un acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible relacionada 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.
- **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.
- **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 o por otros medicamentos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- **Improbable:** acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable relacionada con la administración del medicamento y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias.
- **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.
- **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 (2).

Centro coordinador de farmacovigilancia. Centro de referencia nacional sobre farmacovigilancia, por lo general dependiente de la autoridad reguladora. Cuenta con reconocimiento en todo el país por su capacidad en materia clínica y científica indispensable para recoger, clasificar, analizar y difundir la información relacionada con la seguridad de los

medicamentos. Armoniza las tareas de los centros locales, administra la base de datos nacional y representa al país en los foros internacionales.

Centro local de farmacovigilancia. Es la unidad funcional vinculada al sistema sanitario, responsable de llevar a cabo los programas oficiales de farmacovigilancia en un área determinada: programación, coordinación, recolección, evaluación, codificación, formación e información sobre reacciones adversas a los medicamentos.

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 (2).

Clasificación de eventos adversos según su gravedad

Evento adverso grave. En estudios clínicos, es cualquier situación médica desfavorable que a cualquier dosis causa la muerte, amenaza la vida, causa la hospitalización o la prolonga. Da como resultado incapacidad/discapacidad persistente o significativa. Es una anomalía congénita o defecto de nacimiento o cualquier situación que se clasifique como medicamento significativa. Todos los demás eventos adversos que no cumplen con las anteriores características serán clasificados como no serios.

Evento adverso grave esperado listado. Es un evento adverso serio cuya especificidad o severidad no es consistente con lo descrito en el folleto (*brochure*) del investigador/información básica de prescripción o en la etiqueta del producto.

Evento adverso grave no esperado no listado. Es un evento adverso serio cuya especificidad o severidad es consistente con lo descrito en el folleto (*brochure*) del investigador/ información básica de prescripción o en la etiqueta del producto.

Evento adverso grave mortal. Todo evento que causa la muerte del paciente.

Combinación a dosis fija. Producto farmacéutico que contiene dos o más principios activos en cantidades determinadas y tecnología farmacéutica adecuada (2).

Conferencia Internacional de Armonización (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH). Organización fundada en 1990 que celebra conferencias periódicas donde participan las autoridades reguladoras y las asociaciones farmacéuticas de los Estados Unidos, el Japón y la Unión Europea y, como observadores, otros países y la OMS. Su propósito es prevenir la duplicación de estudios preclínicos y clínicos que se produce a causa de la existencia de diferentes regulaciones de los distintos países, así como, en general, normalizar los procesos de regulación de los medicamentos y vigilar su calidad farmacéutica (2).

Confidencialidad. Respeto del secreto de la identidad de la persona para la que se ha notificado una sospecha de reacción adversa a una unidad de farmacovigilancia y que se extiende a toda la información de carácter personal o médico. De forma similar, se mantendrá la confidencialidad de la información personal relativa a los profesionales notificadores. En todo el proceso de recopilación de datos de farmacovigilancia deben tomarse las precauciones precisas para garantizar la seguridad de los datos y su confidencialidad, junto con su inalterabilidad durante los procesos de tratamiento y transferencia de la información (2).

Dosis diaria definida (DDD): Unidad técnica de medida arbitrariamente asignada a un medicamento para fines de estudios comparativos de utilización. La unidad representa la cantidad promedio utilizada por día para la indicación principal del medicamento. Por ejemplo, la dosis diaria definida (DDD) para la ampicilina es 2g. De ninguna manera la DDD debe ser considerada como equivalente a la dosis recomendada por el fabricante de dicho medicamento. Esta unidad es establecida por el WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology, Centro Colaborador

en la OMS en metodología de Estadísticas sobre Medicamentos. Se expresa como DDD/100 días-cama en los estudios hospitalarios.

Denominación común internacional, DCI. (*International Nonproprietary Name for Farmaceuticas Substances, INN*). Nombre recomendado por la OMS para cada medicamento. Su finalidad es conseguir una buena identificación de cada medicamento en el ámbito internacional (29).

Desenlace. Curso final de una reacción adversa a un medicamento (2).

DLP Fecha de cierre de la base de datos (acrónimo en inglés de Data Lock Point).

Información Básica de Seguridad del Producto: Es toda la información relativa a la seguridad del producto contenida en la Información Administrativa o el Resumen de las Características del Producto y por la que se determina si una reacción adversa es referenciada o no referenciada.

Fecha de cierre de datos: Fecha designada como de cierre para incluir datos en un IPS.

Dispositivo médico (para pacientes humanos). Aparato, instrumento, artefacto o artículo, incluidos sus componentes, partes o accesorios, fabricado, vendido o recomendado para uso en: 1) diagnóstico, tratamiento curativo o paliativo o prevención de una enfermedad, trastorno o estado físico anormal o sus síntomas; 2) restauración, corrección o modificación de una función fisiológica o estructura corporal; 3) diagnóstico del embarazo; 4) cuidados durante el embarazo o el nacimiento, o después de este, incluidos los del recién nacido.

Se entenderá que el dispositivo médico no actúa mediante una acción química dentro del cuerpo o sobre él, y además, no es biotransformado durante su empleo (2).

Documentos fuentes. Documentos, datos y registros originales, por ejemplo: registros de hospital, hojas clínicas, notas de laboratorio, memoranda, diarios de los sujetos o listas de verificación de evaluación, registros de entrega de la farmacia, datos registrados de instrumentos automatizados, copias o transcripciones certificadas cuando conste que sean copias exactas, microfichas, negativos fotográficos, medios magnéticos o microfilmes, radiografías, expedientes de los sujetos, y registros conservados en la farmacia, en los laboratorios y en los departamentos médico-técnicos involucrados en el estudio clínico. Asimismo, todos los documentos originales relacionados con un informe de farmacovigilancia, especialmente: un informe de la conversación telefónica o envío postal inicial del notificador, nota interna procedente del visitador médico; ficha que registra la sospecha de reacciones adversas (tramitada por el notificador o una persona encargada de farmacovigilancia), resultados de pruebas complementarias o altas hospitalarias; envíos postales (inicial, de seguimiento, final); listados informáticos (noticias, resúmenes, tablas) relacionados con el informe (2).

EBD EU Birth

Efectividad (véase también Eficacia y eficiencia). Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en las condiciones de la práctica habitual, sobre una población determinada (2).

Efecto adverso (véase también Reacción adversa al medicamento). Sinónimo de reacción adversa y efecto indeseado (2).

Efecto colateral (véase también Reacción adversa al medicamento). Cualquier efecto no previsto de un producto farmacéutico que se produzca con dosis normales utilizadas en el hombre, y que esté relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento. Los elementos esenciales en esta definición son la naturaleza farmacológica del efecto, que el fenómeno no sea intencionado y que no exista sobredosis evidente (2).

Efecto indeseado. Es sinónimo de reacción adversa y de efecto adverso (2).

Efecto placebo. Resultado de la aplicación o la administración de un placebo. Puede ser beneficioso o adverso. El efecto placebo también forma parte del efecto global de un medicamento activo y por extensión de cualquier intervención médica atribuido a éste (2).

Efecto secundario. Efecto que no surge como consecuencia de la acción farmacológica primaria de un medicamento, sino que constituye una consecuencia eventual de esta acción; por ejemplo, la diarrea asociada con la alteración del equilibrio de la flora bacteriana normal que es producto de un tratamiento antibiótico. En sentido estricto, este término no debe emplearse como sinónimo de efecto colateral (2).

Efectos tipo A. Son los debidos a los efectos farmacológicos (aumentados). Tienen a ser bastante frecuentes, dependen de la dosis y, a menudo, pueden evitarse empleando dosis más apropiadas para el paciente individual. Normalmente se pueden reproducir y estudiar en forma experimental, y suelen estar ya identificados antes de su comercialización (2).

Efectos tipo B. Característicamente suceden en solo una minoría de pacientes y muestran una mínima o ninguna relación con la dosis. Normalmente son poco frecuentes e impredecibles, y pueden ser graves y difíciles de estudiar. Pueden ser tanto inmunológicos como no inmunológicos y manifestarse solo en algunos pacientes con factores predisponentes, a menudo desconocidos. Las reacciones de tipo inmunológico pueden variar desde erupciones (*rash*), anafilaxia, vasculitis y lesión orgánica inflamatoria, hasta síndromes autoinmunes muy específicos. También se presentan efectos de tipo B no inmunológicos en una minoría de pacientes predispuestos, intolerantes, por ejemplo, debido a un defecto congénito del metabolismo o a una deficiencia adquirida respecto a una enzima determinada, con el resultado de una vía metabólica alterada o una acumulación de un metabolito tóxico (2).

Efectos tipo C. Se refieren a situaciones en las que la utilización del medicamento, a menudo por razones desconocidas, aumenta la frecuencia de una enfermedad “espontánea”. Los efectos tipo C pueden ser graves y frecuentes (incluyen tumores malignos) y pueden ocasionar efectos acusados en la salud pública. Pueden ser coincidentes, y a menudo estar relacionados, con efectos prolongados. Con frecuencia no hay secuencia temporal sugerente y puede ser difícil probar la asociación con el medicamento (2).

Efectos tipo D. Incluyen la carcinogénesis y la teratogénesis (2).

Eficacia. Grado en que 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 ejemplo, 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) (2).

Efectores: Instituciones que participan de manera obligatoria y coordinada en la notificación de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos, Falla Terapéutica y Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización.

Eficiencia. Efectos o resultados alcanzados con determinada intervención, en lo que hace al esfuerzo empleado para aplicarla, en términos de recursos humanos, materiales y tiempo (2).

Ensayo clínico controlado. Es el paradigma de la investigación clínica y la herramienta básica para evaluar la eficacia de los medicamentos. Sin embargo, su aplicación en la evaluación de la seguridad después de la comercialización se suele considerar poco eficiente, salvo en aquellos casos en los que el problema de seguridad constituya un objetivo muy definido, suficientemente frecuente y, sobre todo, cuando concurren factores de confusión de difícil ajuste (especialmente la confusión por indicación).

Error de medicación o error médico. Incidente que puede evitarse y que es causado por la utilización inadecuada de un medicamento. Puede producir lesión a un paciente, mientras la medicación está bajo control del personal sanitario, del paciente o del consumidor (2).

Especialidad farmacéutica. Medicamento de composición e información definidas, de forma farmacéutica y dosificación determinadas, preparado para su uso medicinal inmediato, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público, con denominación, embalaje, envase y etiquetado uniformes, al que la autoridad reguladora le otorga autorización para ser comercializado (2).

Especialidad farmacéutica copia. Especialidad farmacéutica comercializada por un laboratorio farmacéutico que no ha recibido la sesión de derechos de comercialización. Esto es solo posible cuando no existe una legislación vigente sobre derechos de propiedad intelectual (patentes). Básicamente, las protecciones legales de patentes en materia de medicamentos pueden ser de producto o de procedimiento; si fueran de procedimiento, un laboratorio podría fabricar cualquier medicamento protegido por una patente de procedimiento, siempre que el método de obtención fuera sustancialmente distinto del descrito por el inventor y fabricante original. Las especialidades Farmacéuticas copia se denominan con un nombre comercial de fantasía (2).

Estudio analítico. Estudio diseñado para examinar asociaciones, cuyo objeto final suele ser identificar o medir los efectos de factores de riesgo o de intervenciones específicas sobre la salud. Los estudios analíticos pueden ser ensayos clínicos controlados, estudios de cohorte, estudios de casos y controles, o estudios transversales (2).

Estudio de casos y controles. Estudio en el que personas con determinada enfermedad o síntoma (casos) son comparadas con otras que no presentan la enfermedad o síntoma en estudio (controles), en cuanto a exposiciones previas a factores de riesgo. Ha sido mal denominado *estudio retrospectivo*. En un estudio de casos y controles se examina una sola enfermedad, pero varios factores de riesgo o exposiciones (29). Este diseño es especialmente útil cuando se quieren estudiar reacciones adversas poco frecuentes o que requieren períodos largos de exposición o inducción para producirse, ya que se garantiza la inclusión de un número suficiente de casos sin necesidad de seguir a todos los sujetos de la población fuente de la que derivan, como ocurriría si se eligiera un diseño de tipo cohorte. Otra ventaja de estos estudios es que permiten analizar la asociación de la enfermedad con diversos factores simultáneamente. Es frecuente utilizar en los estudios de casos y controles una medida de asociación conocida como razón de ventaja, o más comúnmente por su término inglés, *odds ratio* (OR). Si los controles se han muestreado en forma aleatoria de la población fuente, se demuestra fácilmente que OR y riesgo relativo (RR) coinciden. Es importante subrayar que aunque la vigilancia pasiva (notificación espontánea), es realmente valiosa, es necesario realizar actividades de vigilancia activa, ya que proporcionan mayor sensibilidad para identificar, confirmar, caracterizar y cuantificar posibles riesgos. Las actividades de farmacovigilancia activa incluyen el diseño y desarrollo de estudios de utilización y seguridad posteriores a la comercialización que permitan una aproximación más formal a la prevención de riesgos.

Estudio de cohorte. Estudio en el que personas sometidas a determinada exposición o tratamiento son comparadas con personas no sometidas ni expuestas. El término *cohorte* (del latín *cohors*) significa compañía de soldados. Hay estudios de cohorte prospectivos y estudios de cohorte retrospectivos, por eso el término no es sinónimo de *estudio prospectivo*. En un estudio de cohorte se examina un solo medicamento o grupo de fármacos, pero varias enfermedades (2). Los estudios de cohorte son de carácter observacional y analítico; permiten determinar tasas de incidencia de reacciones adversas provocadas por el medicamento. Se pueden distinguir dos tipos de estudios de cohorte: cerrados y abiertos. En los primeros no se permite que los pacientes modifiquen su exposición, y el tiempo de seguimiento es fijo. Se utilizan poblaciones estáticas. Su medida de frecuencia es la incidencia acumulada (número de casos nuevos dividido por la población de partida que genera los casos). En cambio, los estudios de cohorte abiertos utilizan poblaciones dinámicas (las que naturalmente existen), en las que los sujetos pueden modificar su exposición (un mismo sujeto puede contribuir a los períodos de exposición y a los de no exposición) y el tiempo de seguimiento es variable. Su medida de frecuencia es la tasa de

incidencia (número de casos nuevos dividido por la sumatoria de los períodos de observación de cada uno de los sujetos). Los estudios de cohorte permiten estimar en forma directa tanto medidas de asociación (riesgo relativo) como de frecuencia (riesgo absoluto). También es posible estimar el riesgo atribuible (diferencia de incidencias de expuestos y no expuestos), medida que tiene gran interés desde el punto de vista de la salud pública.

Estudio descriptivo. Estudio diseñado únicamente con el fin de describir la distribución de ciertas variables, pero que no examina las asociaciones entre ellas. Generalmente es de diseño transversal (2).

Estudio observacional. Estudio epidemiológico analítico en el que el investigador no determina la asignación de los sujetos a cada grupo, sino que se limita a registrar (observar) lo que ocurre en la realidad. Puede ser de cohorte, de casos y controles o transversal (2).

Estudio transversal. Estrategia epidemiológica en la que se registran observaciones sobre numerosos factores en el mismo momento y luego se comparan entre sí. La presencia o ausencia de una enfermedad y de otras variables (o bien, si son cuantitativas, su nivel) se determina en cada sujeto. El análisis de los resultados se puede hacer en dos sentidos: por comparación de todas las variables en los individuos que padecen la enfermedad de interés, comparados con los que no la padecen, o bien por comparación de la prevalencia de la enfermedad en diferentes subgrupos de población, definidos según la presencia o ausencia de ciertas variables. En un estudio transversal no se puede determinar la secuencia temporal de los hechos, de modo que no se puede saber si apareció antes la enfermedad de interés o cada una de las variables consideradas (2).

Estudios de cohorte para el monitoreo de eventos. Tienen su modelo en los estudios de monitoreo de la prescripción (Prescription Event Monitoring, PEM) aplicados en China, Nueva Zelanda y el Reino Unido con los anticonceptivos. Recientemente se ha implantado con este método el programa desarrollado por la OMS para el seguimiento de los antirretrovirales en los países en desarrollo (9). Son estudios de farmacovigilancia intensiva orientados a obtener información sistemática, de calidad y completa, de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, caracterizada por su elevada sensibilidad y fiabilidad, especialmente cuando se necesita determinar la frecuencia de las reacciones adversas e identificar factores predisponentes y patrones de uso de medicamentos, entre otros. El término incluye los estudios observacionales de cohorte, o prospectivos, del uso de medicamentos en pacientes que son la población blanco para ese medicamento. En este caso se registran todos los eventos adversos y no solamente los sospechosos de reacciones adversas, razón por la cual estos estudios resultan particularmente efectivos para identificar reacciones adversas inesperadas previamente no reconocidas.

Dos requerimientos son básicos para la recolección de datos: establecer una cohorte de pacientes para cada medicamento o combinación de medicamentos, y registrar los eventos adversos de los pacientes en las cohortes por un período definido de uso del medicamento. Las cohortes deben ser completas y lo más representativas posible. El registro de todos los eventos adversos es esencial si no se quieren perder nuevas señales. En estos casos se deben diseñar y establecer los procedimientos apropiados de seguimiento para obtener la información sobre cualquier evento adverso y entrenar al personal en la metodología.

Estos estudios presentan muchas ventajas, ya que permiten producir índices, así como una descripción completa del perfil de las reacciones adversas a los medicamentos de interés, y su caracterización en términos de edad, sexo, duración, y otros factores de riesgo. Permiten la obtención de registros de embarazos y de todas las defunciones, y producen rápidos resultados clínicos en una población definida (2). Estas ventajas ayudan superar las deficiencias del sistema de notificación espontánea, que igual permanece esencial porque cubre a la población total y su tiempo no es limitado. Los dos sistemas son complementarios.

Evaluador. Persona designada por la autoridad reguladora u otra entidad sanitaria encargada de ejecutar el proceso de evaluación, para llevar a cabo dicho procedimiento en una o más instituciones.

Evento adverso (véase Acontecimiento adverso) (2).

Excipiente. Sustancia desprovista de actividad farmacológica previsible que se añade a un medicamento con el fin de darle forma, consistencia, olor, sabor o cualquier otra característica que lo haga adecuado para su administración. En ocasiones los excipientes son causa de efectos indeseados, sobre todo de tipo alérgico (2).

Factor de confusión. Variable que está simultánea e independientemente asociada al factor de riesgo estudiado y a la enfermedad estudiada, que puede modificar el resultado del estudio. Tal variable debe ser identificada y se debe evitar su influencia. Así por ejemplo, en un estudio que tuviera por objeto evaluar la relación entre el uso de antidiabéticos orales durante la gestación y un posible aumento del riesgo de malformaciones congénitas, la diabetes constituiría un factor de confusión, porque está simultáneamente asociada al uso de antidiabéticos orales y a un aumento del riesgo de malformaciones (en este caso ocurriría una “confusión por indicación”). Cuando en el momento de diseñar un estudio se considera que una determinada variable puede ser un factor de confusión, su interferencia se puede evitar antes de la recolección de datos (mediante el emparejamiento o la restricción) o bien en la fase de análisis, mediante el análisis estratificado y la regresión múltiple (2).

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 están asociados con un aumento de la susceptibilidad a una enfermedad específica, una salud deficiente o lesiones, o los causan (2).

Falacia post hoc, ergo propter hoc. Falacia consistente en sacar una conclusión sobre causalidad a partir de la observación de un cambio clínico en un paciente que ha sido sometido a una intervención terapéutica de cualquier tipo. Esta falacia ha permitido usar en terapéutica muchos medicamentos sin eficacia demostrada, antes de la introducción del ensayo clínico controlado: si los pacientes mejoraban después que se les administrara una medicación, se concluía que esta era eficaz (2).

Falta de eficacia (fallo terapéutico, inefectividad terapéutica). Falla inesperada de un medicamento en producir el efecto previsto, como lo determinó previamente una investigación científica (2).

Fármaco. Cualquier sustancia administrada a la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para modificar una o más funciones fisiológicas (2).

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 (2).

Farmacogenética. Estudio de la modificación de la respuesta farmacológica determinada por causas hereditarias (2).

Farmacovigilancia. Ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. Identificación y valoración de los efectos del uso, agudo y crónico, de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos. Se ha sugerido que, en sentido estricto, se debe distinguir monitorización de farmacovigilancia (2). Conjunto de métodos que tienen por objeto la identificación, la evaluación cuantitativa del riesgo y la valoración cualitativa clínica de los efectos del uso agudo o crónico de los medicamentos en el conjunto de la población o en subgrupos específicos de ella (2).

Falta de eficacia (Fallo terapéutico, inefectividad terapéutica)- Fallo inesperado de un medicamento en producir el efecto previsto determino previamente la investigación científica-

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 las reacciones adversas e identificar factores predisponentes y patrones de uso de medicamentos, entre otros (2).

Food and Drug Administration (FDA). Administración de Alimentos y Medicamentos. Agencia reguladora de los medicamentos y alimentos de los Estados Unidos.

Ficha técnica. Ficha normalizada 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 el titular de la autorización de comercialización. Debe ser aprobada por las autoridades sanitarias competentes que hayan expedido la autorización de comercialización (2).

FEDRA. Base de Datos de Reacciones Adversas del Sistema de Farmacovigilancia español (2).

Forma farmacéutica. Forma física que caracteriza al producto farmacéutico terminado, comprimidos, cápsulas, jarabes, supositorios, etc. Con el desarrollo de la biofarmacia y específicamente con el reconocimiento de la importancia de la biodisponibilidad, se ha puesto de relieve el papel que desempeñan las formas farmacéuticas como sistemas de liberación o de entrega de medicamentos o principios activos. Dicha concepción se traduce en la aceptación de la necesidad de evaluar su aptitud para liberar el principio activo, el cual es su principal característica (2).

Garantía de calidad. Todas las acciones planificadas y sistemáticas que se establecen a fin de asegurar que las actividades de farmacovigilancia se realicen y documenten de acuerdo con las buenas prácticas de farmacovigilancia y los requisitos reguladores pertinentes (2).

Genérico (véase Medicamento genérico) (2).

Gravedad de una reacción adversa (véase también Intensidad). 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.

Para evaluar la gravedad de una reacción adversa a los medicamentos, siempre se debe tener en cuenta su intensidad, duración y el contexto general en el que se produce (2).

Hipersensibilidad (véase Reacción alérgica al medicamento) (2).

Hoja de notificación (véase Tarjeta amarilla).

IBD International Birth Date (Fecha internacional de la primera comercialización).

latrogenia. Estado anormal o alterado causado por la actividad del médico u otro personal autorizado. En algunos países, el término tiene una connotación legal al referirse a una situación resultante de un “tratamiento indebido o erróneo” (33).

Industria farmacéutica: Información relevante para productores e importadores de productos farmacéuticos.

Información Básica de Seguridad del Producto: Es toda la información relativa a la seguridad del producto contenida en la Información Administrativa o el Resumen de las Características del Producto y por la que se determina si una reacción adversa es referenciada o no referenciada.¹⁴

Fecha de cierre de datos: Fecha designada como de cierre para incluir datos en un IPS. En inglés *DLP Data Lock Point*.

Imputabilidad (véase también Causalidad). Es el análisis, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. Se trata de un análisis individual para una notificación dada, que no pretende estudiar el potencial de riesgo del medicamento en forma global o la importancia del riesgo inducido por el medicamento en la población. Los métodos de imputabilidad sirven para armonizar y uniformar el proceso de imputación y para permitir la reproducibilidad de un evaluador a otro (2).

Incidencia. Término mediante el cual que se designan distintas medidas para cuantificar la dinámica de un acontecimiento en un grupo de sujetos durante un período definido (2).

Incidente adverso. Es un daño o potencial riesgo de daño no intencionado al paciente, operador o al ambiente, que ocurre como consecuencia de la utilización de un dispositivo o aparato de uso médico (véase Tecnovigilancia) (39).

Indicación. Los usos a los cuales se destina un producto (medicamento, dispositivo médico, suplemento alimentario, etc.) después que se ha probado científicamente que su empleo para una finalidad determinada es efectivo y seguro. Es decir, que dicho uso se justifica en términos de la relación riesgo/beneficio que el producto proporciona en la prevención, diagnóstico, tratamiento, alivio o cura de una enfermedad o condición. Las indicaciones se incluyen en la rotulación del producto cuando ellas han sido aprobadas por la autoridad sanitaria (2).

Indicación inaceptable. Cualquier indicación de un medicamento que se considera inapropiada, obsoleta o que no ha sido recomendada por la autoridad competente o por publicaciones de amplio reconocimiento (2).

Indicación no incluida en la rotulación (*off-label*). En los Estados Unidos y en algunos otros países, cualquier uso no aprobado por la FDA, 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 (2).

Indicador. Variable, susceptible de ser medida directamente, que refleja el estado de salud de una comunidad (2).

Inefectividad terapéutica. Problema relacionado con medicamentos, que puede ocurrir en una variedad de situaciones relacionadas con el uso inapropiado, las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas y los polimorfismos genéticos (2).

Información Básica de Seguridad del Producto: Es toda la información relativa a la seguridad del producto contenida en la Información Administrativa o en el Resumen de Características del Producto y por la que se determina si una reacción adversa es referenciada o no referenciada.

Infranotificación. Registro de efectos adversos inferior al comportamiento real de las reacciones adversas en la población. Desventaja principal del método de notificación espontánea de efectos indeseables (2).

Inspección reguladora. La acción de las autoridades sanitarias o del Ministerio de la Protección Social de realizar una revisión oficial de los documentos, instalaciones, registros y de cualquier otro recurso que las autoridades consideren que estén relacionadas con el estudio clínico y que puedan ser localizadas en el sitio donde se realiza el estudio, en las instalaciones del patrocinador, de la

Organización de la Investigación por Contrato (OIC), o en otros sitios que las autoridades consideren apropiadas.

Intensidad o severidad de una reacción adversa (véase también Gravedad). Es la magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en un individuo. Puede calificarse como leve, moderada o severa, según afecte o no, y en qué medida, el desarrollo de la actividad cotidiana del paciente. Se distingue del concepto de gravedad, que valora el riesgo que la reacción ha supuesto para la vida del paciente (2).

Interacción medicamentosa. Cualquier interacción entre uno o más medicamentos, entre un medicamento y un alimento, y entre un medicamento y una prueba de laboratorio. Las dos primeras categorías de interacciones tienen importancia por el efecto que producen en la actividad farmacológica del medicamento: aumentan o disminuyen los efectos deseables o los adversos. La importancia de la tercera categoría de interacción reside en la alteración que determinado medicamento puede causar en los resultados de las pruebas de laboratorio afectando su confiabilidad (2).

Mecanismos de las reacciones adversas. De acuerdo con la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson, las reacciones adversas producidas por medicamentos podrían subdividirse en dos grandes grupos, según el mecanismo de producción: las que son efectos farmacológicos normales pero aumentados (de tipo A o *augmented*) y las que son efectos farmacológicos anormales e inesperados, si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento considerado (tipo B o *bizarre*). (Véase Efectos tipo A, Efectos tipo B, Efectos tipo C y Efectos tipo D).

Medicamento. Toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en las personas o en los animales que se presente dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar funciones corporales. También se consideran medicamentos las sustancias medicinales o sus combinaciones que pueden ser administrados a personas o animales con cualquiera de estos fines, aunque se ofrezcan sin explícita referencia a ellos (2).

Medicamento adulterado. Para los efectos legales y reglamentarios, se considera medicamento adulterado: el que no corresponda a su definición o identidad que la farmacopea oficial o de referencia le atribuye en cuanto a sus cualidades fisicoquímicas; el que no corresponda en identidad, pureza, potencia y seguridad al nombre y a las cualidades con que se anuncia en su rotulación; el que se presenta en envases o envolturas no permitidas reglamentariamente, por estimarse que pueden adicionar sustancias peligrosas al medicamento o que pueden reaccionar con este de manera que alteren sus propiedades; el que contenga colorantes u otros aditivos estimados técnicamente peligrosos para ser agregados a ese tipo particular de medicamento; el que haya sido elaborado, manipulado o almacenado en condiciones no autorizadas o en condiciones antirreglamentarias (2).

Medicamento copia. (Véase Especialidad farmacéutica copia).

Medicamento de reciente comercialización. Todo medicamento que se encuentre en sus primeros cinco años de comercialización (no necesariamente coincidente con el plazo de su aprobación).

Medicamento de uso compasivo. El término “uso compasivo” se refiere al tratamiento de un paciente gravemente enfermo con un nuevo medicamento aún no aprobado (fármaco en investigación), cuando no hay otros tratamientos disponibles.

Medicamento de venta libre (de dispensación sin receta, OTC [*over-the-counter*]). Medicamento cuya entrega o administración no requiere autorización facultativa. Pueden existir diferentes categorías para estos medicamentos de acuerdo con la legislación de cada país. Así, el lugar de dispensación de estos medicamentos puede estar limitado a las farmacias o puede darse

en establecimientos comerciales generales. No debe confundirse la dispensación o venta sin receta con la certificación de venta libre (2).

Medicamento falsificado. Es un producto etiquetado indebidamente de manera deliberada o fraudulenta en lo que respecta a su identidad o fuente. La falsificación puede ser de aplicación a productos de marca y genéricos, y los productos falsificados pueden incluir productos con los ingredientes incorrectos, sin principios activos, con principio activo insuficiente o con envasado falsificado (2).

Medicamento genérico. Medicamento que se distribuye o expende rotulado con el nombre genérico del principio activo, es decir, sin ser identificado con una marca de fábrica o marca comercial (2).

Medicamento homeopático. Medicamento empleado en la medicina homeopática, cuya forma de dosificación puede ser sólida o líquida, y que se caracteriza por una concentración muy baja del principio activo. En el sistema homeopático las concentraciones se expresan en un sistema decimal de atenuaciones o diluciones.

Medicamento innovador. Generalmente es el medicamento que fue autorizado primero para comercialización con base en documentación de calidad, seguridad y eficacia (2).

Medicamento multifuente. Es el medicamento equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica que puede o no ser equivalente terapéutico. Los equivalentes terapéuticos son intercambiables. Se pueden obtener de múltiples proveedores, porque no están protegidos por patentes o porque el propietario de la patente le ha otorgado licencia a otros proveedores para producirlo o comercializarlo (2).

Medicamento subestándar. Medicamento de calidad inferior (también llamado “*out of specifications:OOS*”). Son medicamentos originales producidos por los fabricantes autorizados por la Autoridad Nacional de Regulación de Medicamentos (NMRA por su sigla en inglés), que no cumplen con las especificaciones de calidad establecidas para ellos por las normas nacionales.

Medicamentos esenciales. Conjunto de medicamentos que son básicos, de la mayor importancia, indispensables y necesarios para satisfacer las necesidades de atención de salud de la mayor parte de la población. Este concepto fue propuesto por la OMS con el fin de optimizar los recursos financieros limitados de un sistema de salud (2).

Metanálisis. Método estadístico de amplio uso en la investigación científica moderna y de creciente empleo en la farmacología clínica. Sirve para integrar los resultados individuales obtenidos en dos y, generalmente, múltiples investigaciones sobre un mismo tema. Se emplea para aumentar el poder estadístico total por medio de la combinación de los resultados de investigaciones independientes o anteriores (2).

Monitorización (o monitoreo). Recolección sistemática de datos sobre el uso de medicamentos. No debe emplearse como sinónimo de vigilancia del medicamento o farmacovigilancia (2).

Notificación (véase también Tarjeta amarilla). La comunicación de una sospecha de reacción adversa a un medicamento, a un centro de farmacovigilancia. Usualmente estas notificaciones se realizan mediante los formularios de notificación de reacción adversa (tarjeta amarilla), procurando los medios necesarios en cada caso para mantener la confidencialidad de los datos (2).

Notificación espontánea o voluntaria. Información sobre reacciones adversas al medicamento, obtenida mediante informe voluntario de médicos, hospitales y centros (2).

Notificación validada. Una notificación se dice que está validada cuando se confirma la identidad del notificador o del origen de la notificación (2).

Notificador. Todo profesional sanitario que haya sospechado una probable reacción adversa a un medicamento y la haya comunicado a un centro de farmacovigilancia (2).

Off label (véase Indicación no incluida en la rotulación).

OMS (WHO). Organización Mundial de la Salud (World Health Organization).

OPS (PAHO). Organización Panamericana de la Salud (Panamerican Health Organization), oficina regional para las Américas de la OMS.

Pacientes y cuidadores: Consideraciones a favor de la salud de usuarios de medicamentos y de quienes se hacen responsables del cuidado de niños, adultos mayores y otras poblaciones específicas.

Profesionales de la salud: Aspectos sobre medicamentos útiles en actuaciones de profesionales de la salud.

Patrocinador. Individuo, compañía, institución u organización responsables de iniciar, administrar, controlar o financiar un estudio clínico. Esta función puede ser desempeñada por una corporación u agencia externa a la institución o por el investigador o la institución hospitalaria.

Placebo. Sustancia inerte, como la lactosa, usada como medicamento supuesto. No tiene actividad farmacológica inherente, pero puede producir una respuesta farmacológica por los efectos de sugestión asociados con su administración. O bien, sustancia con actividad farmacológica, por ejemplo, una vitamina, usada con una finalidad terapéutica no relacionada con sus efectos farmacológicos conocidos (2).

Plausibilidad biológica. En la evaluación de relaciones de causalidad en epidemiología, concordancia de la asociación encontrada con los conocimientos biológicos experimentales disponibles (2).

Prevalencia. Suele referirse al recuento de casos de una enfermedad o rasgo existentes en un momento determinado y una población dada. Cuantifica el fenómeno de manera estática, mientras que la incidencia lo cuantifica de forma dinámica (29).

PA Principio Activo

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 (2).

Programa nacional de farmacovigilancia.

Prospecto de medicamento (inserto, literatura interior). Información sobre las propiedades, indicaciones y precauciones del uso de determinado medicamento que se presenta en forma aparte del envase primario del medicamento.

Periodic Safety Update Report PSUR (ver IPS).

Reacción adversa a los medicamentos (RAM). Según la OMS, “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”. Nótese que esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción.

En la actualidad se prefiere: “Efecto no deseado atribuible a la administración de...” y reservar la definición original de la OMS para el concepto de *acontecimiento adverso*, el cual no implica

necesariamente el establecimiento de una relación de causa a efecto. Nótese, además, que esta definición excluye las intoxicaciones o sobredosis.

Respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en los seres humanos. En esta descripción es importante ver que se involucra la respuesta del paciente, que los factores individuales pueden tener un papel importante y que el fenómeno es nocivo (una respuesta terapéutica inesperada, por ejemplo, puede ser un efecto colateral pero no ser una reacción adversa) (2).

Reacción adversa grave. Cualquier reacción que sea mortal, que pueda poner en peligro la vida, que implique una incapacidad o una invalidez, que tenga por consecuencia la hospitalización o la prolongación de la hospitalización, ocasione una discapacidad o invalidez persistente o significativa o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento (2).

Reacción adversa inesperada. Reacción que no ha sido descrita en la rotulación del producto o que no ha sido comunicada a la autoridad sanitaria por el laboratorio que obtuvo el registro del producto al momento de solicitarlo (véase también Reacción adversa a los medicamentos). Reacción adversa, cuya naturaleza o intensidad no es coherente con la información local o la autorización de comercialización, o bien no es esperable por las características farmacológicas del medicamento. El elemento predominante en este caso es que el fenómeno sea desconocido (2).

Reacción alérgica al medicamento. Reacción adversa al medicamento que se caracteriza por ser dependiente de la dosis, y que es mediada por el sistema inmunológico. Las reacciones alérgicas se han clasificado en cuatro tipos clínicos principales:

Reacción de Tipo 1, conocida como reacción anafilactoide inmediata o de hipersensibilidad inmediata, está mediada por la interacción del alérgeno (medicamento) y los anticuerpos de tipo IgE. Las reacciones producidas por administración de la penicilina constituyen un ejemplo de este tipo.

Reacción de Tipo 2, o citotóxica, consiste en reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y un anticuerpo presente en la superficie de algunas células. Estas reacciones incluyen las anemias hemolíticas provocadas por medicamentos, las agranulocitosis y otras.

Reacción de Tipo 3: está mediada por un complejo inmune que se deposita en las células del tejido u órgano blanco.

Reacción de Tipo 4, resulta de la interacción directa entre el alérgeno (medicamento) y los linfocitos sensibilizados. También se conoce como reacción alérgica retardada e incluye la dermatitis por contacto (2).

Record linkage studies (Estudios de vínculo de registros). Estudios realizados usando el método de unir información contenida en dos o más registros (por ejemplo, en diferentes grupos de registros médicos), lo cual permite relacionar eventos significativos de salud que son remotos en tiempo y espacio (2).

Reexposición. En la evaluación de la relación de causalidad, cuando la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso (2).

Retirada del fármaco. En la evaluación de la relación de causalidad, el acontecimiento mejora con el retiro del medicamento, independientemente del tratamiento recibido, o ha habido una administración única (2).

Responsable de farmacovigilancia TRS o TARC Persona designada por el titular de autorización de comercialización (TAC) responsable de llevar a cabo todas las actividades en materia de farmacovigilancia que establece la normativa vigente. Es el interlocutor ante las autoridades sanitarias en materia de seguridad de las especialidades farmacéuticas de que el TAC es titular. (Art. 2 del Real Decreto 711/2002, BOE 20/07/2002).

Riesgo. Es la probabilidad de ocasionar un perjuicio, que normalmente se expresa como un porcentaje o una razón, la probabilidad de un suceso (2).

Secuencia temporal. En la evaluación de la relación de causalidad, valora el tiempo transcurrido entre el comienzo del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción (2).

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 (2).

Señal (véase Alerta).

Fecha de cierre de datos: Fecha designada como de cierre para incluir datos en un IPS.

Sesgo. Desplazamiento sistemático de todas las observaciones obtenidas sobre una muestra respecto del valor real o aceptado. Se emplea también para referirse a un error sistemático o constante en los resultados de una prueba o a una influencia en la selección de una muestra que hace que esta no sea representativa respecto a una variable dada (2).

Severidad de una reacción adversa (véase Intensidad de una reacción adversa).

Significación clínica. Probabilidad de que una diferencia observada tenga una repercusión sobre el curso del problema o enfermedad tratados que sea pertinente para un paciente dado o para un conjunto de pacientes. No debe confundirse con la significación estadística: son frecuentes las descripciones de diferencias estadísticamente significativas que no son clínicamente significativas (2).

Significación estadística. Probabilidad de que una diferencia observada sea resultado de la casualidad y no de los determinantes causales en un estudio. El hallazgo de una significación estadística no implica necesariamente significación clínica (2).

Síndrome de abstinencia. Comienzo de una serie predecible de signos y síntomas que resultan de una actividad alterada, principalmente del sistema nervioso central, debida a la interrupción abrupta o a una disminución rápida de la administración de un medicamento (2).

Sistema de notificación espontánea. Método de farmacovigilancia basado en la comunicación, recogida y evaluación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas realizadas por un profesional de la salud; incluye también las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia y del abuso y uso incorrecto de medicamentos (28).

Tarjeta amarilla. Es el formulario de color amarillo (también blanco o celeste) donde se registran las reacciones adversas sospechadas. Lo distribuye el programa nacional de farmacovigilancia a los profesionales de la salud, y se usa para las notificaciones. Recoge información relativa al paciente (identificación, edad, sexo, peso), al medicamento sospechoso (nombre, dosis, frecuencia, fecha de comienzo y final, indicación terapéutica), a la reacción adversa (descripción, fecha de comienzo y final, desenlace, efecto de la reexposición si ha existido, etc.) y al profesional que realiza la notificación (nombre, dirección, teléfono, profesión, nivel asistencial, etc.) (2).

Tecnovigilancia. Conjunto de métodos y observaciones que permiten detectar incidentes adversos durante la utilización de un dispositivo médico, que puedan causar un daño al paciente, al operador o a su entorno. Los problemas, mal funcionamiento, daño o potencial daño derivados de la utilización de los dispositivos médicos pueden incluirse en el término *Incidente adverso* (2).

Teratogenicidad. Capacidad del medicamento de causar daño en el embrión o feto y, en un sentido estricto, malformaciones estructurales durante cualquiera de sus etapas de desarrollo (2).

Titular de Autorización de Comercialización (TARC) o Titular del registro sanitario (TRS). Toda persona física o jurídica que haya recibido la preceptiva autorización sanitaria para la comercialización de un medicamento en forma de especialidad farmacéutica. Este titular, sea o no

el fabricante, es el responsable de la seguridad, eficacia, calidad, correcta identificación e información apropiada y actualizada de una especialidad farmacéutica. (En inglés: Marketing Authorization Holders o MAH)

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

Toxicidad. Grado en que una sustancia es nociva. Fenómenos nocivos debidos a una sustancia o medicamento y observados después de su administración (2).

Uppsala Monitoring Center (UMC). Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de Uppsala, dependiente de la OMS (2).

Validación de Sistemas Informáticos. Operación que permite demostrar que un sistema informático corresponde perfectamente a las tareas para las cuales está destinado.

Verificación. Procedimientos necesarios en farmacovigilancia para asegurar que los datos contenidos en la notificación final coincidan con las observaciones originales. Estos procedimientos pueden aplicarse a la historia clínica, a los datos del formulario individual, listados, tablas y análisis estadísticos (2).

Vigimed. Es el nombre de la lista de discusión por correo electrónico que mantiene el Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de Uppsala, dependiente de la OMS. Permite a los centros de farmacovigilancia alrededor del mundo intercambiar información rápida sobre los problemas relacionados con los medicamentos (2).

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 (2).

AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
IPS Informe Periódico de Seguridad
PSUR Acrónimo en inglés de IPS (Periodic Safety Updated Report)
WS Procedimiento europeo de Work-Sharing

9. Bibliografía

¹ World Health Organization. The safety of medicines in public health programmes. Pharmacovigilance: An essential tool. Geneva: WHO; 2006.

² Red PARF Documento Técnico No. 5 Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas Washington, DC. Diciembre del 2010.

³ Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente. La Investigación en Seguridad del Paciente Mayor conocimiento para una atención más segura. Carga mundial de discapacidad y WHO/IER/PSP/2008.02 Organización Mundial de la Salud, 2008.

⁴ [Regulation \(EU\) No 1027/2012](#)

⁷ Guía de farmacovigilancia para la elaboración de informes periódicos de seguridad – (IPS) /Ministerio de Salud y Deportes. La Paz: Prisa, 2012 Bolivia. Ministerio de Salud y Deportes. Dirección General de Servicios de Salud. Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud.

¹⁰ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VII (Rev 1) EMA/816292/2011 Rev 1 Regulation (EU) No 1235/2010, • Directive 2010/84/EU

¹¹ La información contenida en este punto reemplaza a la previamente publicada en la web de la AEMPS en el documento “Preguntas y respuestas sobre el Real Decreto 1344/2007 y el Volumen 9ª; Informes periódicos de seguridad. 26/03/2008 v.1” **Última actualización: 18/07/2012.**

¹³ ICH Topic E 2 C (R1) Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs Step 5. NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: PERIODIC SAFETY UPDATE REPORTS FOR MARKETED DRUGS (CPMP/ICH/288/95) TRANSMISSION TO CPMP December 1097.

¹⁴ REQUISITOS PARA LA PRESENTACION DE INFORMES PERIODICOS DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS CECMED- REPÚBLICA DE CUBA MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS REGULACIÓN No. 49 – 2007-

Manual de Usuario (Versión para empresas) Guía del procedimiento telemático de Presentación Informes de PSUR. Versión 3.0 12 de septiembre de 2012

GUIA DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACION DE INFORMES PERIODICOS DE SEGURIDAD (IPS). Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines **PROGRAMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA. 3ª. Guatemala**

Colombia

Noticias:

[Disponible en línea boletín FarmaSeguridad Vol. 2 No. 7. Julio de 2013: Avances en la vigilancia de ESAVI; Comités de Farmacia y Terapéutica, y uso adecuado de medicamentos; Buenas prácticas de prescripción](#)

[Circular 600-1058-2013/ Pautas de articulación en Farmacovigilancia INVIMA- Direcciones Territoriales de Salud](#)

[Guía de farmacovigilancia para la elaboración de reportes periódicos de seguridad \(PSUR\) Publicado primera edición de BIMA- Boletín de Información de Medicamentos del Atlántico/Marzo 2013. Vol.1. No](#)

[Directorio de instancias de farmacovigilancia de Direcciones Territoriales de Salud](#)

Noticias:

[Disponible en línea boletín FarmaSeguridad Vol. 2 No. 7. Julio de 2013: Avances en la vigilancia de ESAVI; Comités de Farmacia y Terapéutica, y uso adecuado de medicamentos; Buenas prácticas de prescripción](#)

[Circular 600-1058-2013/ Pautas de articulación en Farmacovigilancia INVIMA- Direcciones Territoriales de Salud](#)

[Guía de farmacovigilancia para la elaboración de reportes periódicos de seguridad \(PSUR\) Publicado primera edición de BIMA- Boletín de Información de Medicamentos del Atlántico/Marzo 2013. Vol.1. No](#)

- Commission implementing Regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council
- European Commission Question and Answers on transitional arrangements concerning the entering into force of the new pharmacovigilance rules provided by Directive 2010/84/EU amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EU) No 1235/2010 amending Regulation (EC) No 726/2004 (SANCO/D5/FS/(2012)1014848)
- HMA-EMA Questions and answers on practical transitional measures for the implementation of the pharmacovigilance legislation (EMA/228816/2012 – v.2)
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VII – PSUR
- ICH guideline E2C (R2) Periodic benefit-risk evaluation report (PBRER), Step 5 (EMA/CHMP/ICH/544553/1998, January 2013)
- Guideline on good pharmacovigilance practices , Annex I - Definitions (EMA/876333/2011 Rev. 1*, 12 December 2012)

Using the Pharmaceutical Safety and Efficacy Assessment Template (PSEAT) to Prepare Reports on Periodic Safety Update Reports for Products Authorized under the Notice of Compliance with Conditions Policy (PSUR-C) **STANDARD OPERATING PROCEDURE** (SOP Template Version 2: Effective Date 2008-04-01) *Preparing PSUR-C Assessment Reports GRP(PSE)-01-4(v3)*

Guidance for Industry E2C Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) November 1996 ICH.

**REPÚBLICA DE CUBA MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA CENTRO PARA EL CONTROL
ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS REGULACIÓN No. 49 - 2007
REQUISITOS PARA LA PRESENTACION DE INFORMES PERIODICOS DE
SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS**

Guidance for Industry **Providing Postmarket Periodic Safety Reports in the ICH E2C(R2) Format (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report)** *Additional copies are available from: Office of Communications Division of Drug Information, WO51, Room 2201 Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration 10903 New Hampshire Ave., Silver Spring, MD 20993-0002 Phone: 301-796-3400; Fax: 301-847-8714 druginfo@fda.hhs.gov <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> and/or Office of Communication, Outreach and Development Center for Biologics Evaluation and Research Food and Drug Administration 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448 <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> (Tel) 800-835-4709 or 301-827-1800*

**U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
April 2013 Drug Safety**

Guidance for Industry Providing Postmarket Periodic Safety Reports in the ICH E2C(R2) Format (Periodic Benefit Risk Evaluation Report) **DRAFT GUIDANCE This guidance document is being distributed for comment purposes only.** Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 30 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <http://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*. For questions regarding this draft document contact CDER's Division of Drug Information at 301-796-3400, or CBER's Office of Communications, Outreach and Development at 301-8271800. **U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) April 2013 Drug Safety**