

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

Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia

PLANES DE GESTIÓN DE RIESGOS para las Américas

Red PARF Documento Técnico No.

Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia

PLANES DE GESTIÓN DE RIESGOS para las Américas

Washington, DC
Diciembre de 2013

Biblioteca Sede OPS – Catalogación en la fuente Organización Panamericana de la Salud.
Planes de Gestión de Riesgos para las Américas. Washington, D. C.:
OPS, © 2013. (Red PARF Documento Técnico No.). 47 páginas.
ISBN

© Organización Panamericana de la Salud 2013

Se reservan todos los derechos. Esta publicación puede solicitarse a la Unidad de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias, Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, 525 23rd Street, NW, Washington, D.C., USA (Tel.: +202-974-3483; e-mail: castrojl@paho.org). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OPS —ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales— deben dirigirse a: Knowledge Management and Communication, a la dirección precitada (fax:+202-974-3652; e-mail: pubrights@paho.org).

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Grupo de Farmacovigilancia de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF)

PARTICIPARON EN LA ELABORACIÓN DEL DOCUMENTO:

María Sylvia Viola, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina; Mariano Madurga, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, (España).

VALIDACIÓN Y APORTES FINALES A LA EDICIÓN DEL DOCUMENTO:

José Luis Castro (OPS/OMS), Robin Rojas (OPS/OMS), XXXX XXXX, XXX XXX (XXXX), XXXX XXXX, XXX XXX (XXXX), XXXX XXXX, XXX XXX (XXXX), XXXX XXXX, XXX XXX (XXXX).

1. Introducción

La estrategia de medicamentos propuesta por la Organización Mundial de la Salud para 2004-2007 plantea como objetivo que la población en todo el mundo tenga acceso a los medicamentos que *necesitan*, que sean *seguros*, *efectivos* y de *buena calidad*, y que los mismos sean *prescritos* y *usados* en forma *racional*.

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 favorable sea definitiva*ⁱ. Un medicamento es autorizado para su comercialización y su uso con base en las indicaciones especificadas si en el momento de la autorización el beneficio/riesgo es juzgado en forma positiva para una población definida. Sin embargo, no todos los riesgos reales o potenciales han sido identificados. Además, existen pacientes especiales en los cuales el riesgo podría ser más grande que en la población total. La nutrición y los hábitos alimenticios de una comunidad, entre otras cosas, influyen en la eficacia terapéutica y en la seguridad de los medicamentos. Si no se cuenta con una buena guía y con profesionales de la salud entrenados en farmacovigilancia, puede aumentar el riesgo de errores de medicación, de reacciones adversas prevenibles, o de ambos.

La Alianza mundial para la seguridad del paciente, en el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizado en 2005ⁱⁱⁱ 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. Para esto la farmacovigilancia es fundamental. 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 ellos³. Para esto define reacción adversa a medicamentos como la “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar alguna función biológica”. Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. En la actualidad se prefiere hablar de “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.

La farmacovigilancia estudia los efectos indeseados, o reacciones adversas a los medicamentos, producidos principal, aunque no exclusivamente por los fármacos, sino también a hierbas, medicamentos y biológicos, vacunas errores de medicación, falta de eficacia y otros. Le atañe también el empleo de medicamentos con indicaciones que no han sido aprobadas y que a veces no cuentan con adecuada justificación científica; el uso de medicamentos subestándares; la notificación de casos de intoxicaciones agudas y crónicas atribuibles a la administración de medicamentos o de otras sustancias utilizadas como tales; las evaluaciones de mortalidad relacionadas con los medicamentos; el abuso y el uso incorrecto de medicamentos, y las interacciones de medicamentos con otros fármacos, sustancias químicas, alimentos y bebidas².

La farmacovigilancia comienza a gestarse antes de la autorización de un medicamento y continúa durante toda su “vida”. Es una tarea compartida, por tanto, debe haber una colaboración efectiva entre compañías farmacéuticas, agencias reguladoras, autoridades sanitarias, investigadores y profesionales sanitarios.

Un buen servicio de gestión de la seguridad del medicamento y de farmacovigilancia es un requisito imprescindible para la detección precoz de los riesgos asociados con medicamentos y la prevención de reacciones adversas. Además, es una ayuda a los profesionales de la salud y a los pacientes para conseguir la mejor relación beneficio/riesgo con una terapia segura y efectiva. La farmacovigilancia desempeña un papel importante en la toma de decisiones en la farmacoterapia, en los aspectos individuales, regionales, nacionales e internacionales.

Los fundamentos de un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) están basados en la planificación de la farmacovigilancia con criterio proactivo, por medio de:

- Anticipación de los riesgos de los medicamentos partiendo de la información que se conoce.
- Identificación de áreas donde la información es más escasa.
- Proyección de estudios para identificar y/o caracterizar los riesgos sobre una base más científica

Esta planificación se ayuda con:

- La notificación espontánea
- Estrategias complementarias (Farmaco-epidemiología)

Asímismo, cuando es posible el propósito de identificar y caracterizar los riesgos, esto permite la minimización o mitigación de los riesgos.

El objetivo del Plan de Gestión de Riesgos es asegurar que los beneficios de un medicamento superen los riesgos por el mayor margen, tanto para el paciente individual como la población diana, en su conjunto. Es decir, optimizar el uso del medicamento.

Para la La Agencia de medicamentos de los EE.UU (FDA), la Gestión de Riesgos es un proceso iterativo de evaluación entre los beneficios y los riesgos de un medicamento; es el desarrollo e implementación de herramientas para minimizar sus riesgos, preservando sus beneficios; evalúa además la eficacia de la herramienta y vuelve a evaluar el balance beneficio/riesgo; hace los ajustes según proceda con las herramientas de minimización de riesgos para mejorar aún más el balance beneficio/riesgo^{iv}.

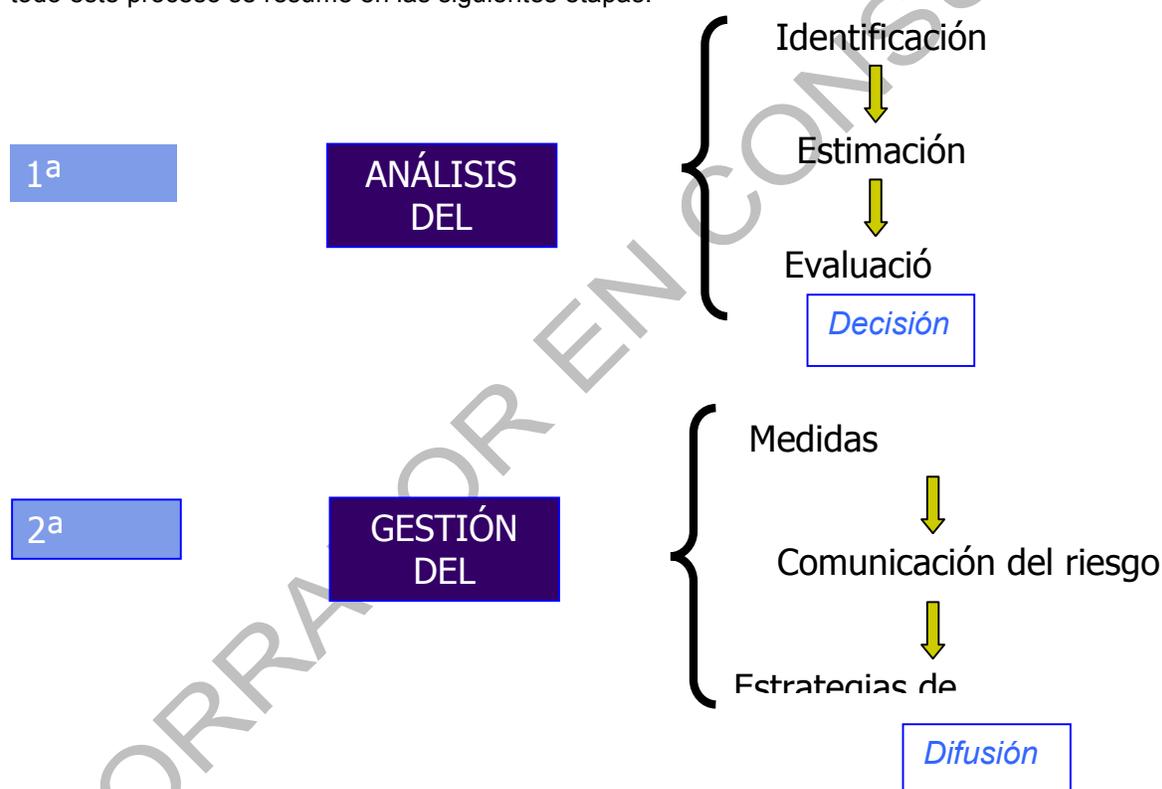
Para la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), un sistema de Gestión de Riesgos es un conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia destinadas a identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos de los medicamentos, incluida la evaluación de la eficacia de esas intervenciones^v. Este sistema de gestión de riesgos se desarrolla en dos partes. La Parte I está basada en las ICH E2E: *Especificaciones de seguridad y Plan de Farmacovigilancia* y La Parte II: *Evaluación de la necesidades de actividades de minimización de riesgos, Plan de minimización de riesgos y Evaluación de la efectividad de las medidas*.

El Plan de Gestión de Riesgos incluye información sobre:

- Perfil de seguridad del medicamento;
- cómo el riesgo debe ser prevenido o minimizado en los pacientes;
- planes de estudios u otras actividades para incrementar el conocimiento sobre la seguridad y eficacia del medicamento;
- factores de riesgos para desarrollar los efectos adversos;
- evaluación de las medidas de las actividades de minimización de los riesgos.

El plan de gestión de riesgos para un medicamento debe ser generado por el/los titulares de autorización de un medicamento (TARC) y presentados a la agencia reguladora de medicamentos o autoridad competente de un país. A su vez, estas autoridades podrán exigir un PGR o actualización del mismo si consideran que hay un problema con el medicamento que pueda afectar el balance beneficio /riesgo. El PGR es continuamente modificado y actualizado en el ciclo de vida del medicamento cuando la nueva información está disponible, en particular con los IPS/PSUR.

La farmacovigilancia está centrada principalmente en la identificación de señales de alerta o seguridad. También se ocupa de analizar y gerenciar los riesgos de los medicamentos una vez éstos han salido a la venta. Pueden así definirse dos fases: el análisis de riesgos y la gestión de riesgos. El análisis identifica, cuantifica y evalúa los riesgos, mientras que la gestión se ocupa de la implementación y seguimiento de las medidas reguladoras adoptadas para la comunicación de los riesgos a los profesionales de la salud o a la población en general, y determina las medidas preventivas. El análisis de riesgos está dirigido hacia el manejo de datos, mientras que la gestión de riesgos está orientada a las acciones o medidas tomadas. Las decisiones adoptadas constituyen el nexo que vincula los dos campos. Después del ingreso de datos, según las buenas prácticas, se realizará el análisis de riesgos en tres pasos para aplicar luego la gestión de riesgos; todo este proceso se resume en las siguientes etapas:



Una señal de seguridad o alerta se refiere a la inquietud acerca de un exceso de eventos adversos comparados con los que podrían esperarse o asociarse al uso de un medicamento. Las señales, por lo general, indican la necesidad de emprender investigaciones que permitan concluir o descartar que el medicamento sea el causante del evento. Después que se identifica una señal, también se ha de evaluar si ésta indica un riesgo potencial para la seguridad y si deben adoptarse otras acciones.

El gerenciamiento de riesgos tiene tres etapas que son interrelacionadas e iterativas^{vi}:

- 1 1. Caracterización del perfil de seguridad del medicamento, incluyendo qué es lo conocido y qué es lo desconocido.
- 2 2. Planeamiento de las actividades de farmacovigilancia para caracterizar los riesgos e identificar el conocimiento en general sobre el perfil de seguridad del medicamento.

3 3. Planeamiento e implementación de minimización y mitigación de los riesgos y la evaluación de la efectividad de estas actividades.

Los riesgos implican que se implementarán acciones o medidas regulatorias de acuerdo a su aceptabilidad. La siguiente tabla muestra las medidas administrativas de riesgo:

Aceptabilidad del riesgo	Medidas regulatoras
Riesgo aceptable en las condiciones autorizadas de uso	Información sobre RAM y medidas de prevención
Riesgo aceptable en ciertas condiciones	Restricción de indicaciones Introducción de contraindicaciones Restricción a ciertos grupos de población Realización de pruebas clínicas o analíticas Restricción del ámbito de la prescripción Restricción de ciertas presentaciones
Riesgo inaceptable en cualquier situación	Retiro inmediato o progresivo

Si bien la gestión de riesgos es una actividad global, existen diferencias en las indicaciones, el/los sistemas de salud, en la poblaciones dianas puede ser diferente de acuerdo a la región, la gestión de riesgos es necesario que sea particular para una región o país. De hecho, la prevalencia y severidad de las enfermedades varían de acuerdo a las regiones y esto puede significar que el beneficio de un medicamento sea distinto. Es por eso que el PGR puede tener diferentes versiones en cada región aunque parte de la información sea general y se cumpla para todo el mundo.

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 pública. Se trabajó con la intención de facilitar el desarrollo de sistemas de farmacovigilancia en las Américas, así como su mejoramiento y de fortalecer y promover la adopción de la 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 Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, fue validada en el año 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.

Los países de la región han incorporado las recomendaciones de la Red PARF sobre las buenas prácticas de Farmacovigilancia. Siguiendo en esta dirección, la OPS/OMS está interesada en armonizar la información de seguridad de los medicamentos autorizados y comercializados en la región, la evaluación periódica de su relación beneficio/riesgo y las actividades que desarrollan quienes los comercializan para mejorar así la seguridad de los pacientes.

Este documento se refiere a los Planes de Gestión de Riesgos (PGR) en Farmacovigilancia para la región de las Américas. Este documento ha tomado como guía lo publicado por la Agencia de Medicamentos de la Unión Europea (EMA) del 2012, con el fin que la información de seguridad generada en las Américas sea compatible y globalizada. Además, se han realizado aportes de acuerdo a la reciente normativa de la Argentina sobre el tema^{vii}. Si bien los países pueden optar por un sistema de gestión de riesgos según sus posibilidades y normativas.

2. Objetivos del documento

Establecer una guía sobre los Planes de Gestión de Riesgos (PGR), armonizada para la región de las Américas y el Caribe, acorde con las necesidades actuales para mayor seguridad de los medicamentos comercializados en la región.

3. Responsabilidades de la Gestión de Riesgos

Los actores principales de gestionar el riesgo de los medicamentos son los Titulares del registro de comercialización TARC y las autoridades competentes que aprueban el registro de comercialización de los medicamentos en un país.

La información generada estará en el prospecto, en las guías de tratamiento y cualquier material de información que se produzca sobre el medicamento en cuestión con el PGR. Esta información será la que utilizan los profesionales de la salud que son quienes prescriben, dispensan y manejan el tratamiento en base a los beneficios y riesgos, por lo que es importante que se mantengan informados sobre los riesgos y a su vez, informen los pacientes. Hay que tener en cuenta también que en algunos países los medicamentos se compran sin guías de los profesionales de la salud, es por ello que también se debe generar información sobre beneficios y riesgos de los medicamentos, inclusive dirigida a los ciudadanos.

3.1 Titular del Registro de comercialización (TARC)

Para la gestión de riesgos de sus medicamentos el TARC es responsable^{viii} de:

- 1- Asegurar que los riesgos de sus medicamentos están constantemente monitoreados en cumplimiento con la legislación relevante del país y que se presentan los informes de sus resultados como lo requieren las autoridades regulatorias.
- 2- Elaborar el plan de gestión de riesgo de sus medicamentos y el plan de minimización de riesgos cuando sea necesario para algunos de sus medicamentos comercializados.
- 3- Tomar todas las acciones apropiadas para minimizar el riesgo de los medicamentos y maximizar los beneficios, incluyendo la precisión de toda la información producida por la empresa sobre sus medicamentos, y la actualización activa y la comunicación puntualmente o inmediatamente cuando la nueva información esté disponible, como las medidas y acciones tomadas por las autoridades reguladoras de otros países.

Para la elaboración de PGR es necesaria la consulta con diferentes especialistas dentro y fuera de la organización. Las especificaciones de seguridad necesitan la opinión de toxicólogos, farmacólogos clínicos, investigadores, fármaco-epidemiólogos y expertos en farmacovigilancia. El diseño de actividades de minimización de riesgos debe involucrar a expertos en comunicación para pacientes y profesionales de la salud. El PGR es un documento de farmacovigilancia; en forma ideal, debería ser manejado por personal entrenado en farmacovigilancia y departamentos regulatorios.

3.2 Autoridades regulatorias

Las responsabilidades de las autoridades regulatorias sobre los PGR son:

- 1- Evaluar los planes de gestión de riesgo presentados por el TARC para sus medicamentos.
- 2- Monitorear constantemente el balance de los beneficios y riesgos de los medicamentos, evaluando los informes enviados por los TARC, profesionales de la salud, pacientes y por otras fuentes apropiadas.
- 3- Tomar las acciones regulatorias apropiadas para minimizar los riesgos y maximizar los beneficios, incluyendo el asegurarse que la información producida por los TARC sobre sus medicamentos sea precisa y completa.
- 4- Asegurar la implementación de las actividades de minimización de riesgos a nivel nacional por parte de los TARC.
- 5- Comunicar cuando nueva información esté disponible. Esto incluye proveer información en un formato apropiado para pacientes, personal de la salud, grupos de pacientes, sociedades y otros.

- 6- Asegurarse cuando sea necesario, que los titulares de medicamentos genéricos o similares realicen los cambios semejantes en las medidas de minimización de riesgos a los que se hacen el medicamento de referencia.
- 7- Proveer información a otras autoridades regulatorias, esto incluye la notificación de actividades de seguridad en relación al medicamento, incluyendo cambios en la información del medicamento que produjo el cambio.
- 8- Formar un Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia con expertos en farmacovigilancia, como órgano colegiado de asesoramiento sobre recomendaciones para la autoridad reguladora.

1

Estas actividades son en general multidisciplinarias por tanto, es conveniente contar con personal de distintas áreas (preclínica y clínica, farmacovigilancia, registro entre otras). También requieren reuniones de expertos cada tanto para las evaluaciones de mayores riesgos.

4. Plan de Gestión de Riesgos

4.1 Objetivos de un Plan de Gestión de Riesgos

Los PGR deben contener los siguientes elementos:

- 1 • Identificar o caracterizar el perfil de seguridad del medicamento.
- 2 • Indicar cómo caracterizar los perfiles de seguridad.
- 0 • Documentar las medidas para prevenir o minimizar los riesgos asociados con los medicamentos incluyendo la evaluación de la efectividad de estas intervenciones.
- 1 • Documentar las obligaciones pos-autorización que le fueron impuestas como condición de autorización de comercialización.

3

Existe un requerimiento implícito para completar estas obligaciones en el PGR:

- Describir qué riesgos son conocidos o no conocidos sobre el perfil de seguridad concerniente al medicamento.
- Indicar el nivel de certeza de eficacia mostrada en la población de ensayos clínicos; si servirá para una población diana mayor en la práctica médica y documentar la necesidad de estudios de eficacia en la fase pos-autorización.
- Incluir una descripción de cómo la efectividad de las medidas de minimización de riesgos será evaluada.

1

2 El PGR es un documento dinámico único, el cual debe ser actualizado a lo largo de todo el ciclo de vida del medicamento.

3

4.2 Estructura del Plan de Gestión de Riesgos

4

Al igual que el PGR propuesto por la EMA⁷, esta guía presenta un PGR que consta de 7 partes que pueden subdividirse dependiendo del medicamento a presentar, algunas de estas partes pueden agregarse o sustituirse, o ser usadas en las otras presentaciones como los informes periódicos de seguridad (IPS), ya que la estructura en módulos permite no repetir la información sino administrarla de acuerdo al medicamento y sus riesgos. Si hay diferencias entre las indicaciones, formulaciones o poblaciones dianas de un medicamento, o hay distintos medicamentos que tienen el mismo principio activo se pueden utilizar las partes comunes. La idea es que se pueda actualizar fácilmente. Se aconseja que las agencias de cada país pongan a disposición de los TARC un formato electrónico o unas guías a seguir para asegurarse que la información recibida sea uniforme, completa, precisa y consistente para su buen análisis. En el Anexo I se encuentra una versión de la ANMAT del PGR electrónico.

Parte I Generalidades del medicamento

Parte II Especificaciones de seguridad

A Epidemiología de la indicación o las indicaciones y población diana.

B Especificaciones de seguridad no clínicas.

- C Exposición en ensayos clínicos.
- D Población no estudiada en ensayos clínicos.
- E Experiencia pos-autorización.
- F Riesgos identificados y potenciales.
- G Requerimientos adicionales de la autoridad regulatoria para la especificación de seguridad.
- H Resumen de los problemas de seguridad.

Parte III Plan de Farmacovigilancia

Parte IV Planes para estudios de eficacia pos-autorización

Parte V Medidas de minimización de riesgos (incluyendo la evaluación de la efectividad)

Parte VI Resumen del plan de gestión de riesgos

Parte VII Anexos

Cuando el PGR se ocupa de más de un medicamento el resumen para cada uno debe ser en forma individual. Toda la información debe ser provista en detalle suficiente para permitir a quien la evalúa entender lo presentado. Es muy importante que la información del PGR sea consistente con toda la información presentada a la autoridad competente.

4.2.1 Parte I Generalidades del Medicamento

Esta parte corresponde a proveer la información administrativa del PGR del medicamento y las generalidades del mismo. La información que se necesita se detalla a continuación:

Información sobre el principio activo:

- 1 • Principio activo(s);
- 2 • Grupo farmaco-terapéutica (código ATC);
- 3 • Nombre del TARC;
- 4 • Fecha y país de la primera autorización en el mundo,
- 5 • Fecha y país del primer lanzamiento en el mundo,
- 6 • Número de medicamentos a los cuales les aplica este PGR.

Información administrativa del PGR:

- 1 • Fecha de cierre del PGR;
- 2 • Fecha de envío y número de versión;
- Lista de todas las partes y módulos del PGR con fecha y versión
- 1 • Nombre fantasía;
- 2 • Breve descripción del medicamento:
 - 0 – clase química;
 - 1 – resumen de su mecanismo de acción;
 - 2 – Información sobre su composición y origen(es);
- 3 • indicaciones:
 - 1 – actual
 - 2 – propuesta (si es aplicable);
- 4 • dosificación:
 - 1 – actual
 - 2 – propuesta (si es aplicable)
- 5 • forma farmacéutica y dosis:
 - 1 – actual
 - 2 – propuesta (si es aplicable).

4.2.2 Parte II Especificaciones de Seguridad

El objetivo de las especificaciones de seguridad es proveer una sinopsis del perfil de seguridad del medicamento, debe incluir qué es lo conocido y qué es lo desconocido. Deben tener un resumen de los riesgos importantes de seguridad y de la información faltante importante para la seguridad. También deben puntualizar las poblaciones con riesgo potencial si usan el producto y señalar las preguntas de seguridad pendientes que deberán tener una futura investigación para redefinir el perfil de la relación beneficio/riesgo durante el periodo de pos-autorización.

Dicho de otra manera, las especificaciones de seguridad serán las bases del plan de farmacovigilancia y del plan de minimización de riesgos.

Las especificaciones de seguridad constan de ocho módulos A-G y corresponden a los que se mencionan en el ICH-E2E.

- A** Epidemiología de la indicación o indicaciones y población diana
- B** Especificaciones de seguridad no clínicas
- C** Exposición en ensayos clínicos
- D** Población no estudiada en ensayos clínicos
- E** Experiencia pos-autorización
- F** Riesgos identificados y potenciales
- G** Requerimientos adicionales de la autoridad regulatoria para la especificación de seguridad.
- H** Resumen de los problemas de seguridad.

Los elementos de las especificaciones son sólo una guía, pueden contener material adicional dependiendo la naturaleza del medicamento, como por ejemplo:

- 1 • aspectos de calidad relevantes que influyen la seguridad y eficacia,
- 2 • el deshecho del medicamento si tiene riesgo particular de sustancias remanentes, como es el caso de los parches transdérmicos,
- 3 • formas farmacéuticas innovadoras,
- 4 • uso de dispositivos médicos.
- 5

4.2.2.1 A. Epidemiología de la indicación y población diana

Se debe incluir en el PGR la epidemiología de la indicación o indicaciones y de la población diana, es decir la incidencia, la prevalencia, la mortalidad y la co-morbilidad, y cuando sea posible se debe estratificar por edad, sexo, origen racial y étnico. Se deben registrar, si son factibles, las diferencias epidemiológicas por región.

Se debe proveer las co-morbilidades importantes para esa población diana. Es de particular importancia la estimación de riesgo de la población diana comparada con el mismo grupo de edad y sexo en la población general, si la enfermedad por si misma aumenta el riesgo o no a un evento adverso particular.

El PGR debe incluir una frase sobre el objetivo propuesto si el impacto del medicamento es usado para prevenir una enfermedad, prevenir un resultado particular debido a la condición, o reducir la progresión de una enfermedad crónica.

4.2.2.2 B. Especificaciones de seguridad no clínicas

El PGR debe presentar un resumen de la seguridad no clínica, es decir estudios preclínicos en animales y celular, que deben incluir:

- 1 • toxicidad (lo que se ha identificado en dosis repetidas de toxicidad, toxicidad reproductiva, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad);
- 0 • farmacología general (cardiovascular, incluyendo prolongación del QT, sistema nervioso y otros);
- 2 • interacción de fármacos;
- 3 • otras toxicidades o datos.

Lo que constituya un hallazgo importante de seguridad, siempre depende del medicamento en cuestión, de la población diana y de las experiencias descritas de compuestos similares de la misma clase. Se deben discutir siempre la relevancia de lo que se encuentra en el área de toxicidad (por sistema y órganos).

La calidad también es relevante para la seguridad, la información del principio activo y sus impurezas, ya que algunas impurezas pueden ser genotóxicas. También es importante, si el medicamento será usado en mujeres en edad fértil, la toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo embrionario y sus implicancias en esta población.

4.2.2.3 C. Exposición en ensayos clínicos

Se deben evaluar los datos de los pacientes en ensayos clínicos. Los datos deben estar en un formato adecuado como tablas/gráficos. Se debe detallar el tamaño de la población de estudio usando el número de pacientes, y cuando sea apropiado en unidades tiempo por paciente (paciente-años, paciente-meses) expuestos al medicamento. Se debe estratificar por categorías relevantes y también por tipo de ensayo. Las estratificaciones normalmente incluyen:

- 1 • edad y género;
- 2 • indicación;
- 3 • dosis;
- 4 • origen racial.

Se debe proveer el dato de duración de la exposición, en lo posible gráficamente como el número de pacientes vs. tiempo de exposición, o también en formato tabulado.

Se debe proveer la exposición de poblaciones especiales (mujeres embarazadas, en lactancia, insuficiencia renal, hepática y cardíaca, sub-poblaciones con polimorfismos genéticos relevantes, inmuno-deprimidos). El grado de insuficiencia renal, hepática o cardíaca se debe especificar, como también el polimorfismo genético. Las categorías expuestas son solamente sugerencias y las tablas o gráficos se ajustan a cada medicamento.

Cuando se presentan los datos de edad, se deben elegir las categorías de acuerdo a la población diana relevante. Los datos pediátricos deberían ser divididos por categorías como se indica en ICH-E11. En forma similar los datos de los pacientes adultos mayores deberían ser estratificados en categorías como las siguientes 65-74, 75-84 y 85+. Para los fármacos teratogénicos, la estratificación en categorías de edades relacionadas con el potencial de procreación podría ser más apropiada para las poblaciones femeninas.

A menos que sea claramente relevante, el dato debe ser presentado en conjunto, no en ensayos individuales. Los totales se pueden presentar en tabla/gráficos. En las tablas de edad/sexo/origen étnico, los pacientes que han sido enrolados en más de un ensayo, por ejemplo los que pasan a extensiones etiqueta abierta no deben repetirse. Cuando se ven deficiencias en las tablas sobre el número de pacientes se debería anotar las discrepancias. Cuando el PGR es presentado para una nueva indicación, el dato de ensayo clínico específico a la nueva aplicación, debería ser presentado separadamente al comienzo del módulo como también incluido en las tablas resúmenes sobre la nueva indicación.

4.2.2.4 D. Poblaciones no estudiadas en ensayos clínicos

Se debe discutir sobre las poblaciones no estudiadas o que han sido poco estudiadas en los ensayos clínicos. Las limitaciones de los ensayos clínicos se deben presentar en términos de la relevancia de los criterios de inclusión y exclusión en relación a la población diana. Esto es particularmente importante cuando el criterio de exclusión no está propuesto como contraindicación del fármaco. Las listas de los criterios de inclusión/exclusión no deben ser provistos por ensayo, pero si en el resumen de los efectos en el desarrollo del programa de ensayos clínicos.

Las implicaciones con respecto a predecir la seguridad de un medicamento en el mercado, de alguna de estas poblaciones sin investigación o limitadas, deben ser explícitamente discutidas. Además, por las limitaciones de las bases de datos en relación a la detección de reacciones adversas, debido a:

- 1 1. número de pacientes estudiados;
- 2 2. exposición acumulada (e.g. toxicidad en órgano específico);
- 3 3. uso a largo plazo (e.g. malignidad).

Se debe discutir cuando la información faltante podría constituir un riesgo importante para la población diana, esto se debería señalar como un problema de seguridad en el módulo adecuado.

Las poblaciones a ser consideradas para la discusión deberían incluir (pero no se limita):

- 1 • Población pediátrica.
- 2 • Población de adultos mayores.
- 3 • Mujeres embarazadas o en etapa de lactancia.
- 4 • Pacientes con insuficiencia hepática.
- 5 • Pacientes con insuficiencia renal.
- 0 • Pacientes con otras co-morbilidades relevantes (cardiovascular o inmuno-deprimidos incluyendo pacientes).
- 6 • Pacientes con distinta severidad de las enfermedades diferentes a las del estudio clínico.
 - Pacientes con variaciones genéticas que afectan la seguridad.

Población pediátrica

Se debe incluir a los niños (desde el nacimiento hasta los 18 años) con las consideraciones dadas para las diferentes categorías de edad según ICH-E11, o, si se justifica, otro grupo importante que tenga en cuenta la maduración específica de ciertos órganos.

Población de adultos mayores

Con pacientes por encima de los 65 años de edad, se deben discutir los posibles riesgos relacionados a la edad. El efecto de las insuficiencias particulares, como renal, hepática, enfermedades o medicaciones concomitantes se discuten en otras secciones, en esta sección se deben discutir si estos factores coexisten con la edad. Se debe discutir el efecto acumulado de múltiples insuficiencias o medicaciones. También se debe evaluar si se debe hacer alguna prueba de laboratorio realizada de rutina antes de usar el medicamento en los adultos mayores. Además, también se deben evaluar algunas de las reacciones adversas que podrían tener especial relevancia en los adultos mayores, como mareo u otros.

Mujeres embarazadas o amamantando

Si la población diana incluye mujeres en edad fértil, se deben discutir las implicancias del embarazo y la lactancia. Si el medicamento no es específicamente para esta población, cualquier embarazo que haya ocurrido hay que informarlo y sus resultados debe ser presentados. Para los medicamentos contraindicados en el embarazo, se debe incluir un análisis de las razones por las cuales se deben seguir medidas anticonceptivas durante el ensayo clínico y para el uso en la práctica médica común.

1

Pacientes con insuficiencia hepática, renal, co-morbilidades relevantes y con distintas severidades de las enfermedades diferentes a las de los estudios clínicos.

Se deben discutir en los pacientes con diferentes severidades de la enfermedad, particularmente si la indicación es para esos pacientes expuestos en los ensayos clínicos que son distintos a la práctica general.

Cualquier experiencia de uso en pacientes con severidades de diferentes enfermedades, particularmente, si la indicación propuesta es restringida a los pacientes con enfermedades.

1

Sub-poblaciones que poseen un polimorfismo genético conocido como relevantes.

Se debe discutir el grado de efecto farmacogenético y las implicaciones sobre los biomarcadores genéticos de la población diana.

El TARC debe discutir los posibles efectos del medicamento en pacientes con o sin determinado marcador genético, como puede afectar el uso del medicamento y explorar si el uso en pacientes con un genotipo diferente o desconocido puede constituir un problema de seguridad.

Si un polimorfismo potencial de riesgo ha sido identificado pero no totalmente en los ensayos clínicos, se debe considerar la información como faltante o riesgo potencial y deben estar reflejadas en las especificaciones de seguridad y en el plan de farmacovigilancia. Si esto se incluye como un problema de seguridad en el plan de minimización de riesgos, dependerá la importancia de las posibles implicaciones clínicas.

1

Pacientes de diferente origen racial y/o étnico

Las variantes genéticas pueden influenciar la farmacodinamia y la farmacocinética y así afectar la eficacia y /o seguridad del medicamento. Un ejemplo de las diferencias inter-étnicas es la variación en la frecuencia del alelo HLA-B*1502. Estos alelos están fuertemente asociados con la ocurrencia de reacciones adversas cutáneas severas a la carbamazepina, que tiene una

prevalencia del 10% en algunas poblaciones asiáticas, mientras que esta prevalencia es muy baja en los descendientes europeos.

Se encuentran diferencias de este tipo en la farmacocinética de muchos fármacos debido al tipo y frecuencia de las variantes genéticas del metabolismo enzimático. Las consecuencias de estas diferencias inter-étnicas pueden resultar en personas que se benefician o que tienen mayores efectos adversos, y por lo tanto diferente perfil beneficio-riesgo, por lo tanto hay que hacer recomendaciones para estas etnias. Por ejemplo, hay que tener en cuenta las variaciones por origen racial; es conocido que los pacientes de origen africano o caribeño de color son menos sensibles al efecto de los inhibidores de la convertasa y por lo tanto no se controla la presión arterial con igual dosis que para la población caucásica.

Por lo tanto, la información del origen racial puede ser relevante y valorable para la evaluación de la eficacia y seguridad y para prevenir las reacciones adversas o mejorar los beneficios de la población diana.

La experiencia de fármacos usados en pacientes con diferente raza o etnia se debe discutir sobre todo si podrían influenciar la eficacia y seguridad, de acuerdo a la farmacocinética y farmacodinámica de la población diana. Si se piensa que la eficacia o la seguridad pueden ser afectadas por la raza o la etnia, se debe incluir en los problemas de seguridad y analizar si son necesarios estudios posautorización de eficacia y /o de seguridad.

4.2.2.5 E. Experiencia posautorización

El objetivo de este módulo es brindar información sobre el número de pacientes expuestos en el periodo posautorización; cómo ha sido usado el medicamento en la práctica, si es de acuerdo a su uso autorizado y *off label* o fuera de etiqueta en poblaciones especiales. Se debe incluir una breve información sobre número de pacientes incluidos en los estudios observacionales, que se han realizado con el propósito de elucidar temas de seguridad o eficacia. Se deben brindar los detalles de las acciones tomadas en la información de seguridad.

Acciones tomadas por razones de seguridad por las autoridades regulatorias y/o titulares de autorizaciones

La lista de acciones regulatorias significativas (incluyendo las iniciadas por el TARC), en el mercado tomadas en relación a un problema de seguridad pueden incluir: una restricción a la indicación aprobada, una nueva contraindicación, una nueva precaución en el IPS (o equivalente) o cualquier acción de suspender o revocar la autorización de comercialización. Esta lista debe ser acumulativa, y específica del país, con la acción tomada y la fecha. Cuando se actualice el PGR, se debe presentar una breve descripción de las razones que llevaron a cualquier acción significativa desde la última presentación del plan.

Exposición posautorización sin estudios

Una vez obtenida la comercialización del medicamento, el TARC se debe proveer del dato acumulado de los pacientes expuestos posautorización. Cuando sea posible, la información debe ser estratificada por las variables relevantes, esto puede incluir edad, sexo, indicación, dosis y región. Otras variables pueden ser relevantes, siempre dependiendo del medicamento, como el número de dosis de vacunación, vías de administración o duración del tratamiento.

Es importante considerar el dato de exposición y la forma que fue usado el medicamento. El dato de exposición sobre el número de kilogramos del medicamento vendido dividido las dosis promedio, es solamente válido para el medicamento usado a un nivel de dosis para un intervalo fijo de tiempo, la cual no es la situación con la mayoría de los medicamentos. En la población pediátrica o en poblaciones mixtas de indicaciones distintas o grupos de edad, el uso de estas medidas solas son inapropiadas y se deben usar otras medidas. Por ejemplo, para los medicamentos usados crónicamente, la medida apropiada de uso puede ser pacientes-año. Sin embargo, cuando el uso es limitado y la utilización esta determinada por el tamaño del envase (ejemplo, un ciclo de antibióticos), la simple cuenta de los envases vendidos puede ser más apropiada.

Si el fármaco tiene distintas vías de administración, el dato de exposición en lo posible, se debe presentar por separado. Las autoridades competentes pueden pedir estratificación del dato de exposición por edad o diferentes indicaciones aprobadas. Sin embargo, si el fármaco se usa en distintas indicaciones con diferentes esquemas de dosificación u otros factores adecuados para la estratificación, la TARC debe considerar proporcionar estos datos. En los estudios de utilización, si se han realizado, se deben proporcionar los resultados como reflejo del uso del mundo real.

Poblaciones no estudiadas en ensayos clínicos posautorización

Cuando no existen datos o son limitados, sobre la exposición durante la posautorización en poblaciones especiales en el documento del PGR, se debe hacer una estimación del número de expuestos y se debe explicar el método utilizado para calcularlo, así como si es no un uso en las condiciones autorizadas o fuera de ellas (*off-label use*). Para el uso pediátrico, se debe brindar la información sobre el perfil de seguridad del medicamento en estas poblaciones especiales, comparada con la población diana. En particular, cualquier información acerca del aumento o disminución del beneficio en una población especial.

Uso fuera de etiqueta post- comercialización

La actualización de las especificaciones de seguridad posautorización, debe incluir el uso fuera de etiqueta o también llamado *off-label*; por ejemplo, el uso destinado para un objetivos médico el cual no esta de acuerdo con la información del medicamento aprobado. El uso fuera de etiqueta incluye el uso en edades no autorizadas. También incluye la información de los estudios de utilización u otros estudios observacionales donde la indicación es una variable. Ya sea si los estudios de utilización hayan sido pedidos por las autoridades competentes o con otros propósitos que sean gerenciar los riesgos.

Estudios epidemiológicos de exposición

El TARC debe brindar una lista de los estudios epidemiológicos que se están realizados o han sido realizados para elucidar temas de seguridad o eficacia, estudios de utilización o medias de efectividad de minimización de riesgos. Esta lista debe incluir los que se están llevando a cabo por el TARC o estudios que son conducidos por un socio de comercialización o por un tercero deben ser incluidos. Se debe presentar la información sobre el título, tipo (cohorte, caso control), población estudiada, incluyendo los descriptores de población relevantes, duración del estudio, número de pacientes en cada categoría (casos, controles, expuestos), enfermedad, persona tiempo y estado del estudio (completo o realiandose). Si el estudio ha sido publicado, se debe incluir la referencia y una sinopsis.

4.2.2.6 F. Requerimientos adicionales sobre las especificaciones de seguridad

Se consideran en este documento como la EMA, algunos tópicos de seguridad que no están incluidos en el ICH-E2E pero son de interés particular.

Daño potencial por sobredosis

Se debe tener especial atención a los medicamentos que puedan aumentar el riesgo de daño por sobredosis accidental o intencional. Esto incluye a los medicamentos con estrecho margen terapéutico o toxicidad potencial a dosis mayores y/o en los cuales haya un alto riesgo de uso intencional de sobredosificación en la población tratadas (ejemplo, en depresión). Si ha ocurrido sobredosis en los ensayos clínicos esto debe explicitarse.

Potencial de transmisión de agentes infecciosos

El TARC debe discutir el potencial para la transmisión de un agente infeccioso, por la naturaleza de proceso de manufactura o los materiales involucrados. Para las vacunas se debe discutir, cualquier potencial de transmisión de virus vivo.

Potencial para mal uso o propósitos ilegales

Se debe considerar el potencial de mal uso o propósito ilegal. El mal uso se refiere a la situación en el que el medicamento es usado intencionalmente e inapropiadamente de acuerdo a la información del medicamento autorizado. El mal uso para propósitos ilegales tiene la connotación

adicional de la intención de mal uso del medicamento. Esto incluye: vender para efectos recreacionales y uso del medicamento para adular.

Errores de medicación potenciales

En el PGR se define error de medicación a cualquier error no intencionado en la prescripción, dispensación o administración de los medicamentos mientras están bajo el control de los profesionales de la salud, paciente o consumidores del medicamento. Los errores de medicación son una causa importante de morbilidad y mortalidad, y que debería ser prevenido y disminuido. Se los clasifica en 4 categorías:

- 1 1. Medicación equivocada.
- 2 2. Dosis equivocada (forma farmacéutica, dosis, concentración, cantidad).
- 3 3. Vía de administración equivocada.
- 4 4. Paciente equivocado.

El TARC debe considerar la probabilidad de errores de medicación, en particular, se deben evaluar antes de la comercialización las fuentes de error de la medicación. Durante la fase de desarrollo y el diseño de medicamentos, se deben considerar las razones potenciales de errores de medicación. El nombre de la medicación, sus presentaciones (tamaño, forma y color de la forma farmacéutica y envase, instrucciones de uso sobre la reconstitución, vías parenteral, cálculo de dosis) y el prospecto, deben ser ítems a ser considerados

Si el medicamento tiene un riesgo potencial de causar daño grave si se administra por una vía incorrecta de administración, se deben hacer las consideraciones de cómo evitar este tipo de administración. Esto es particularmente importante cuando en la práctica común se puede administrar el medicamento, al mismo tiempo que otro por igual vía que otro producto. En estas situaciones, los errores de medicación deben ser incluidos en los temas de seguridad.

Se debe discutir la necesidad de diferenciar visual o físicamente entre las dosis del mismo medicamento y entre otros que se administran al mismo tiempo. Además, si hay productos en el mercado conteniendo la misma sustancia activa con formulaciones no bioequivalentes, hay que planear actividades para minimizar los riesgos y prevenir o evitar los errores de medicación. Se deben considerar la prevención accidental o no intencionada de ingestión en los niños.

El TARC debe implementar actividades de minimización de riesgo, cuando hay cambios en una formulación o dosis, envases, vía de administración y otras modificaciones de un medicamento y todo esto puede causar errores.

4.2.2.7 G Riesgos identificados y potenciales

Este apartado brinda información de los riesgos identificados y potenciales importantes asociados con el medicamento. Estos incluyen las reacciones o eventos adversos identificados y potenciales, las interacciones con otros medicamentos, alimentos y otras sustancias identificadas importantes y potenciales, y efectos por clase farmacológica.

Nuevos problemas de seguridad identificados

Se deben enumerar los nuevos problemas de seguridad identificados y/o potenciales desde la última presentación o actualización el PGR. Debe figurar la fuente del problema de seguridad, si se identifica como riesgo y si se harán nuevos estudios para actividades de minimización de riesgos.

Informes de estudios recientes con implicancias para la seguridad

Se debe presentar los informes de estudios (análisis final o intermedio) desde la última presentación del PGR que contengan resultados con impacto significativos sobre la seguridad.

Detalles de los riesgos identificados y potenciales durante en el desarrollo clínico y la experiencia posautorización

En este apartado debe figurar más información sobre los riesgos importantes identificados o potenciales. Lo que constituye un riesgo importante dependerá de varios factores incluyendo la seriedad, el impacto sobre los pacientes individuales y en la salud pública. En general, se debe

incluir cualquier riesgo que figura en la ficha técnica o resumen de características del producto (*SmPC*), como las contraindicaciones, advertencias y precauciones. También, se deben incluir los riesgos que aunque no generen una precaución específica, ocurren en una proporción significativa de la población y afecta su calidad de vida, con graves consecuencias si no se trata, por ejemplo: los vómitos y náuseas con la quimioterapia.

También entran aquí, los desechos de los medicamentos que pueden ser peligrosos y contaminan el medio ambiente.

Se debe presentar de cada dato de riesgo, la siguiente información si está disponible:

- 1 • frecuencia ;
- 2 • impacto en la salud pública (severidad y seriedad/reversibilidad/resultados);
- 3 • impacto sobre los pacientes individuales (efecto sobre la calidad de vida);
- 4 • factores de riesgo (del paciente, dosis, periodos, factores sinérgicos y aditivos);
- 1 • prevenibilidad (ejemplo, predecibilidad de un riesgo, si el factor de riesgo ha sido identificado o su posibilidad de detección en estadios tempranos que puedan mitigar el riesgo);
- 2 • mecanismo potencial;
- fuentes de evidencias y fuerza de la evidencia.

La frecuencia de un riesgo identificado debe expresarse teniendo en cuenta la fuente del dato. Se debe evitar, para los medicamentos comercializados, informar los riesgos importantes como la relación de número de eventos adversos notificados (numerador) con el dato de comercialización (denominador) de la población expuesta, porque subestima la ocurrencia de las reacciones adversas. Para estimar una frecuencia precisa, siempre se debe basar en estudios sistemáticos (ejemplo los ensayos clínicos y estudios epidemiológicos) en los cuales el número de los pacientes expuestos del medicamento y el número de pacientes que experimentaron el riesgo importante son conocidos.

El denominador debe ser expresado usando la medida adecuada: ejemplo, número de pacientes o pacientes-tiempo o en unidades equivalentes (ciclos de tratamiento, prescripciones, etc.) Se debe señalar cual es la frecuencia del parámetro que se ha usado: ejemplo, proporción de incidencia (unidades de paciente en el denominador) o incidencia (unidad de pacientes-tiempo en el denominador), además hay que calcular los intervalos de confianza de las medidas realizadas. Cuando se usan unidades pacientes-tiempo se asume que la función del azar es casi constante a lo largo del tiempo. Esto es particularmente importante si la duración del tratamiento es un factor de riesgo, en este caso se debe identificar el periodo de tiempo con mayor riesgo. También se puede presentar el dato de incidencia según categorías de población.

Para los riesgos identificados importantes, se debe calcular el exceso de riesgo (la incidencia relativa comparada con el grupo comparador de específico). El dato de tiempo al evento se debe resumir utilizando técnicas de supervivencia; también se pueden usar probabilidad acumulada de ocurrencia de una reacción adversa en presencia de eventos competidores.

Para los riesgos potenciales, se debe informar la incidencia/prevalencia basal en la población diana. Para la mayoría de los PGR que involucran un único medicamento, se debe distinguir si tienen estos una indicación o formulación específica, por lo cual, se puede manejar el problema de seguridad en forma individual. Por ejemplo la administración IV accidental podría ser un problema de seguridad para un medicamento que tiene forma farmacéutica oral y subcutánea.

Cuando el PGR cubre múltiples medicamentos que tienen diferentes riesgos identificados y potenciales, el riesgo puede ser más apropiado categorizarlo de acuerdo a:

- 1 • Riesgos relacionados con la sustancia activa.
- 1 • Riesgos relacionados con la una formulación o vía de administración específica.
- Riesgos relacionados con una población diana específica.
- Riesgos asociados con cambios a un estado de no prescripción.

Interacciones identificadas y potenciales con alimentos y otros medicamentos

Se deben discutir las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas identificadas y potenciales con la condición del tratamiento, pero también en relación a la medicación usada en esta población diana. Se debe presentar un resumen de cada interacción y su posible mecanismo y los potenciales riesgos para la salud para cada indicación y en las diferentes poblaciones.

Efectos farmacológicos por clase

En este apartado se deben discutir los riesgos que no han sido incluidos antes pero que se creen que pueden ser comunes a la clase farmacológica. La discusión debe incluir el mecanismo, el impacto (severidad y duración), la frecuencia observada con otros miembros de la misma o similar clase farmacológica. Si hay datos se debe expresar la frecuencia comparada con los otros medicamentos que la presenten. Se deben proveer la evidencia de que el riesgo se piensa que no es un problema de seguridad, la cual es común a otros miembros de la clase farmacológica.

4.4.2.8 H. Resumen de los problemas de seguridad

Para las especificaciones de seguridad se deben proveer los problemas de seguridad detectados de acuerdo a:

- 1 • Riesgos identificados importantes;
- 2 • Riesgos potenciales importantes; o
- 3 • Riesgos de información faltante importantes.

Además es apropiado presentar en el resumen si el riesgo se debe a problemas de seguridad:

- 1 • Relacionados al principio activo;
- 2 • Relacionados a una formulación o vía de administración específica;
- 3 • Relacionados a una población diana;
- 4 • Riesgos asociados a un cambio de estado al de no- prescripción.

5. Parte III Plan de Farmacovigilancia

La farmacovigilancia de rutina es la recolección permanente y la vigilancia de la seguridad post-comercialización: notificaciones de eventos adversos, informes periódicos de seguridad IPS y sus actualizaciones. Para la mayoría de los fármacos, la farmacovigilancia de rutina es suficiente, pero puede ser insuficiente, por ejemplo:

- Riesgos graves de seguridad identificados antes o después de la aprobación.
- Poblaciones en riesgo que no se han estudiado adecuadamente.
- Riesgo potencial de los medicamentos en la población objetivo, por ejemplo, infarto de miocardio en un medicamento para la hipertensión:
 - 0 -Difícil distinguir el efecto del fármaco de la incidencia "habitual".
 - 1 -Estudio con un grupo control que recibió un comparador activo o placebo para facilitar la atribución exacta del evento adverso.

El propósito de un plan de farmacovigilancia es describir y discutir cómo el TARC plantea la identificación y/o caracterización de los riesgos identificados en las especificaciones de seguridad. Es por eso que el TARC debe proveer un plan estructurado para:

- 1 • Identificar los nuevos problemas de seguridad.
- 2 • Mayor caracterización de los problemas conocidos de seguridad, incluyendo la elucidación de los factores de riesgo.
- 3 • Investigar si un problema potencial de seguridad es real o no.
- 4 • Definir cómo de importante es la información faltante que se deberá solicitar o buscar.

Todo esto NO incluye las acciones destinadas a reducir, prevenir o disminuir riesgos.

El plan de farmacovigilancia debe ser basado en los problemas de seguridad resumidos en las especificaciones de seguridad. Es conveniente los encuentros entre la autoridad competente y el TARC para identificar si es necesario actividades de farmacovigilancia adicionales y si son proporcionales a la probabilidad de los riesgos para poder detectar señales.

Las actividades de Farmacovigilancia pueden dividirse entre rutinarias y adicionales. Para cada problema de seguridad se deben planear las actividades de farmacovigilancia, tal que el plan debería ser proporcional al riesgo del medicamento. La "farmacovigilancia de rutina" puede ser considerada suficiente para el monitoreo de seguridad post- autorización, sin la necesidad de acciones adicionales (ejemplos estudios de seguridad).

5.1 Actividades de farmacovigilancia de rutina

La farmacovigilancia de rutina se ajusta a las presentaciones espontáneas de acuerdo a lo que requiere cada país, en general, casi todos los países tienen implementadas las notificaciones espontáneas de eventos adversos en farmacovigilancia.

En ciertas ocasiones, los Comités consultores de farmacovigilancia y las autoridades regulatorias puede dar recomendaciones para ciertas actividades específicas relacionadas con la recolección, evaluación y reporte de las reacciones adversas espontáneas, lo cual puede diferir de los requerimientos normales de la farmacovigilancia. Estas recomendaciones pueden ser sólo preguntas que son parte de la práctica clínica de rutina para los eventos adversos, por lo tanto sigue considerándose de rutina, pero si se piden resultados de laboratorio específicos que está fuera de la práctica normal ya es FV adicional. El uso de cuestionarios de seguimiento de reacciones adversas específicas se considera una práctica de rutina.

5.2 Actividades de farmacovigilancia adicional

Las actividades adicionales de Farmacovigilancia pueden ser estudios no clínicos, ensayos clínicos o estudios de no intervención. Un problema de seguridad puede tener o no un número de actividades adicionales de farmacovigilancia dependiendo de su naturaleza, el grado con el que ha sido caracterizado y la factibilidad de estudiarlo.

Se deberán considerar las actividades adicionales de Farmacovigilancia como los siguientes ejemplos:

- Un medicamento es para uso crónico (años) y al tiempo de la autorización tiene un corto tiempo de seguimiento, el seguimiento de pacientes de la población del ensayo clínico a largo plazo o un estudio de cohorte puede proporcionar datos de seguridad adicional a largo plazo. Un medicamento que tiene un dato preclínico conflictivo, ejemplo carcinogenicidad en solamente una especie, puede requerir un seguimiento a largo plazo de una cohorte de pacientes para confirmar que no hay un aumento de riesgo de cáncer en su uso en humanos.
- Cuando un riesgo potencial con un medicamento es de por si de alta incidencia normalmente en la población diana, lleva a dificultades en distinguir entre los efectos del medicamento y la incidencia normal.

Son importantes las consultas entre el TARC y las autoridades regulatorias cuando haya dudas sobre las actividades de farmacovigilancia.

El objetivo de la farmacovigilancia adicional difiere de acuerdo al problema de seguridad individualizado. Para los riesgos potenciales e identificados, los objetivos podrían ser la medida de incidencia en una población más grande y distinta, medir el índice de diferencia en comparación con un medicamento de referencia, examinar como el riesgo varía con diferentes dosis y duración de la exposición, identificar los factores de riesgo o evaluar su asociación causal.

Para información faltante que sea importante, el objetivo simplemente puede ser investigar la posibilidad de un riesgo o la de proporcionar confianza sobre la ausencia de riesgo. El umbral para investigar un problema de seguridad dependerá de la indicación, población diana y el impacto sobre la salud pública. Por ejemplo, un problema de seguridad con una vacuna podría tener un umbral más bajo que el mismo problema en un medicamento usado para tratamiento paliativo del cáncer metastático.

Los estudios en el plan de farmacovigilancia deberían relacionar a los problemas de seguridad identificados en las especificaciones de seguridad, si los estudios son para identificar y caracterizar un riesgo o para evaluar la efectividad de una actividad de minimización de riesgos. Se incluyen todos los estudios de seguridad posautorización los cuales son iniciados, gerenciados o

financiados por TARC voluntariamente o por obligaciones establecidas por las autoridades competentes.

Es recomendable que colaboren expertos o sean consultados en el diseño de los estudios. La responsabilidad para el valor científico de los estudios recae en el TARC aún cuando hayan sido discutidos con la autoridad competente.

En la farmacovigilancia adicional para algunos problemas de seguridad se pueden requerir otros estudios que no sean de farmacoepidemiología, como los estudios de farmacocinética, los ensayos clínicos o nuevos trabajos preclínicos.

Se deben presentar en el PGR una sinopsis de los informes de los estudios adicionales de farmacovigilancia. El impacto de un dato nuevo sobre el perfil beneficio/riesgo debe ser cuidadosamente analizado en forma acorde con las especificaciones de seguridad, el plan de farmacovigilancia y las medidas de minimización de riesgos actualizadas.

5.2.1 Situaciones particulares de estudios de seguridad posautorización

a. Estudios para medir la efectividad del plan de minimización de riesgos

Los estudios de seguridad posautorización incluyen en su definición los estudios para medir la efectividad de la minimización de las medidas de riesgo.

b. Estudios de utilización de medicamentos

A veces, los estudios de utilización de medicamentos son requeridos por la autoridad competente para monitorear el uso del medicamento en el país. Si bien no son iniciados para recolectar datos de seguridad, pueden proveer información útil sobre si las actividades de minimización de los riesgos son efectivas y sobre la demográfica de la población diana. Estos estudios no involucran la licencia del medicamento y pueden ser agregados en las actualizaciones del PGR.

c. Estudios conjuntos

Si el problema de seguridad se aplica a más de un medicamento, las autoridades competentes pueden aconsejar a los TARC realizar un estudio conjunto. Este tipo de estudios pueden ser necesarios cuando hay un número limitado de pacientes, como en enfermedades raras o cuando las reacciones adversas son raras. Es cuando la autoridad regulatoria permite que la comercialización se desarrolle con un solo protocolo para el estudio y para dirigirlo. Si es que los TARC involucrados en el medicamento no lo realizan, es obligación de las autoridades imponer un estudio de post comercialización y que el estudio sea una condición de comercialización que debe reflejarse en el PGR.

d. Registros

Estos estudios comprenden un sistema de registro organizado que usa métodos observacionales para coleccionar datos en forma uniforme de resultados específicos en una población definida para una enfermedad, condición o exposición particulares. Un registro puede ser usado como una fuente de dato para analizar. Generalmente, se permiten dos tipos de entradas, bien por el diagnóstico de una enfermedad (registro de enfermedad) o bien por la prescripción de un medicamento (registro de exposición).

Los registros deberían incluir idealmente un grupo comparador, ya que el registro de enfermedad será más adecuado que un registro limitado a un medicamento específico. Sin embargo, cuando el TARC instaure un registro como parte de un PGR, el protocolo para el registro permitirá entrar en este estudio a todos los pacientes que reciban una prescripción con el principio activo o que tengan la misma enfermedad.

5.3. Plan de acción para los problemas de seguridad con requerimiento de farmacovigilancia adicional

Para los problemas de seguridad con actividades de farmacovigilancia adicional, el plan de acción para cada problema de seguridad debería ser presentado de acuerdo a la siguiente estructura:

- 1 • Problema de seguridad;
- 2 • Acción propuesta(s);

- 3 • Objetivos individuales de la acción propuesta(s)

Para cada acción:

- 1 • Detalles de la acción individual:
 - 0 – pasos
 - 1 – hitos o resultados (incluyendo fechas esperadas).

Los TARC deben presentar los protocolos como parte del PGR.

Es conveniente resumir en una tabla el plan de farmacovigilancia para clarificar en qué categoría de plan está:

- 1) Como obligación de la autoridad regulatoria.
- 2) Como obligación específica en ciertas circunstancias.
- 3) Requerida como problema de seguridad en el PGR o para evaluar la efectividad de las actividades de minimización de riesgos.
- 4) Otros estudios que proporcionen seguridad pero que no son considerados para las actividades de minimización de riesgos.

6. Medidas de minimización de riesgos

En base a las especificaciones de seguridad, el TARC debe evaluar las actividades de minimización de riesgos que son necesarias para cada problema de seguridad. El plan de minimización de riesgos debe proveer los detalles de las medidas que se tomarán para reducir los riesgos asociados con los problemas individuales de seguridad. No es posible establecer una guía precisa sobre estas actividades en cada situación, se debe considerar caso por caso dependiendo la severidad del riesgo, la indicación, la forma farmacéutica y la población diana. Pero un problema de seguridad puede utilizar más de una medida de minimización de riesgo.

Para las sustancias activas que pueden estar en medicamentos distintos con indicaciones terapéuticas muy diferentes o para distintas poblaciones dianas, puede ser más apropiado tener un plan de minimización específico para cada medicamento.

A continuación se enumeran ejemplos de planes de minimización de riesgos múltiples:

- 1 • una sustancia activa que tiene ambos estatus legales, con prescripción y sin prescripción;
- 2 • medicamentos en los cuales los mayores riesgos y las indicaciones están en patologías muy diferentes. En el último caso, se pueden necesitar distintos materiales de educación para las diferentes áreas de especialidades.
- 3 • una sustancia activa en la que el mayor riesgo difiere de acuerdo a la población diana.

6.1 Minimización rutinaria de riesgos

Estas actividades son las que se aplican a todos los medicamentos, y están relacionadas con:

- 1 • el resumen de la características del producto (SmPC) o ficha técnica, dirigida a los profesionales de la salud;
- 2 • etiquetado (en el envase y en la etiqueta primaria);
- 3 • prospecto inserto en el envase y dirigido al paciente;
- 4 • tamaño del envase(s);
- 5 • el estado legal del medicamento.

El resumen de las características del producto (SmPC) y los prospectos son herramientas importantes para la minimización de riesgos.

a. Tamaño del envase

El tamaño del envase y contenido de las unidades de dosificación son consideradas una actividad rutinaria en las actividades de riesgo. Si bien depende del medicamento y el tratamiento, un ejemplo es un tamaño limitado o pequeño de un medicamento en el cual la sobredosis es un riesgo mayor, porque así le dan la oportunidad al paciente de visitar al profesional de la salud en un intervalo de tiempo menor y se puede tener un mayor control de la medicación.

b. Estado Legal

Para todos los medicamentos el estado legal en el país de comercialización es una forma de control y disminuye el riesgo asociado al mal uso.

Cuando se otorga una autorización de comercialización ésta debe incluir los detalles de las condiciones o restricciones impuestas para su dispensación o uso del medicamento, cómo se comercializará de acuerdo a la prescripción médica por un médico o un especialista, otras son bajo la forma de receta, receta archivada por duplicado, o si es solo de uso hospitalario.

6.2 Actividades adicionales de minimización riesgo

Estas actividades son las medidas de minimización que no figuran en las detalladas más arriba. Si se sugieren actividades adicionales deben ser detalladas y justificadas.

Generalmente, para evaluar la eficacia y la seguridad del uso del medicamento, estos estudios deben estar basados en un razonamiento científico y desarrollado por personas calificadas para esto.

Las herramientas de minimización de riesgo adicionales se basan en la comunicación, aumentando la información en el resumen de las características del producto (SmPC) y en el prospecto. Todos los materiales de comunicación deben dejar muy claro los objetivos de la minimización de riesgos, y no se deben confundir con material de promoción comercial.

Es deseable que estas actividades sean diseñadas por especialistas o expertos. Se aconseja que el TARC discuta con las autoridades competentes tan pronto como sea factible para que se adapte a diferentes sistemas de salud en cada país. También cuando sea posible y apropiado, estas actividades adicionales se deben consultar con pacientes y profesionales de la salud. En la Unión Europea el Comité para la Evaluación Riesgos en Farmacovigilancia es el cuerpo autorizado para revisar el PGRs y hacer recomendaciones del contenido y si son adecuadas las actividades propuestas de Farmacovigilancia y de minimización de riesgos.

7. Relación ente el plan de gestión de riesgos y el informe periódico de seguridad

Los documentos de farmacovigilancia posautorización principales son el PGR y el IPS. A pesar de que estos documentos se superponen, los objetivos son diferentes y las situaciones de requerimientos no son siempre las mismas. El objetivo del IPS es integrar la evaluación beneficio/riesgo postautorización, mientras que el PGR es gerenciamiento y planeamiento del beneficio/riesgo, los dos documentos son complementarios. Mientras que para muchos medicamentos se necesitan presentar ambos documentos, para otros solamente uno será necesario dependiendo del ciclo de vida del medicamento. Por esta razón, ambos documentos necesitan ser independientes para la presentación, pero se anticipa que cierta información puede ser común.

El IPS examina el perfil de seguridad total como parte integrada de la evaluación beneficio/riesgo del medicamento en determinados periodos y considera el perfil total (con un rango amplio en la presentación de reacciones adversas). Se anticipa que solamente una pequeña proporción de estos será clasificada como un riesgo potencial importante y se vuelve un problema de seguridad discutido en el PGR.

Cuando un IPS y un PGR se presentan juntos, el PGR debe reflejar las conclusiones que acompañan en el IPS. Por ejemplo, si una nueva señal esta discutida en el IPS y este concluye que hay un riesgo importante identificado o riesgo potencial, este riesgo debe ser incluido como un problema de seguridad en la actualización del PGR con el IPS. El plan de farmacovigilancia y el de minimización de riesgos debe ser actualizado para reflejar que el propósito del TARC es investigar los problemas de seguridad y la minimización de riesgo.

Información común en ambos documentos

PGR	IPS
Experiencia de Posautorización y acciones regulatorias por razones de seguridad.	Acciones tomadas en el intervalo del informe por razones de seguridad.
Experiencia posautorización Exposición posautorización no estudiadas.	Exposición acumulada e intervalo de pacientes expuestos de la experiencia de comercialización.
Riesgos identificados y potenciales.	Caracterización del riesgo
Resumen del problema de seguridad	Resumen del problema de seguridad.
Medidas de minimización de riesgos y Evaluación de la Efectividad de minimización de riesgos.	Efectividad de minimización de riesgos (si es aplicable).

8. Evaluación de planes de gestión de riesgos

Cuando se prepara o revisa un plan de gestión de riesgos para un medicamento hay que focalizar en 6 puntos:

- 1.-Especificaciones de seguridad.
- 2.-Plan de Farmacovigilancia.
- 3.-Plan de estudios de eficacia postautorización.
- 4.-Medidas de minimización de riesgos.
- 5.-Resumen de plan de gestión de riesgos.
- 6.-Tiempo en el cual se evaluara el plan.

En cada una de estas secciones se puede aplicar el siguiente cuestionario con preguntas concretas.

8.1. Especificaciones de seguridad

- 1 • ¿Se han incluido todas las partes de especificaciones de seguridad?
- 2 • ¿Han sido revisados todos los datos apropiados cuando se compilaron las especificaciones de seguridad, es decir revisar en todo los documentos del dossier del medicamento, si es que hay algún tema importante que no haya sido discutido en las especificaciones de seguridad?
 - 1 • Si queda algo en la población diana que no se ha estudiado, ¿es necesario incluir algún potencial riesgo o falta de información sobre un problema de seguridad?
 - 2 • ¿Cuáles son las limitaciones de la base de datos de seguridad y que reaseguro se provee para el perfil de seguridad del medicamento?
 - 3 • ¿Existen riesgos especificaos además de los señalados en la ICH-E2E, ejemplo: uso off-label use, mal uso y abuso, transmisión de enfermedades infecciosas, error u otros?
 - 4 • ¿Proporcionan las especificaciones de seguridad del medicamento un reflejo real de los problemas de seguridad (por ejemplo riesgos identificados o potenciales importantes o información faltante importante)?
 - 5 • Si es un genérico o un medicamento con dos principios activos, ¿han sido incluidos todos los problemas de seguridad del medicamento de referencia en las especificaciones de seguridad?
 - 6 • ¿Tienen el lugar en la terapéutica, como lo descrito en la indicación destinada len la práctica médica actual?

8.2. Plan de Farmacovigilancia

- 1 • ¿Todos los problema de seguridad estan cubiertos en la especificaciones de seguridad del plan de farmacovigilancia?

- 2 • ¿Las actividades de farmacovigilancia rutinaria son adecuadas o son necesarias adicionales?
- 3 • ¿Están todas las actividades en el plan de farmacovigilancia claramente definidas y descritas en forma apropiada para identificar o caracterizar los riesgos o proveer la información faltante?
- 4 • ¿Están claramente identificados los estudios de seguridad que han sido impuestos como condición por la autoridad regulatoria competente?
- 5 • Si el error de medicación es un problema de seguridad, ¿el PGR incluye una propuesta para monitorearlos?
- 6 • ¿Son necesarios y/o útiles los estudios de adicionales propuestos?
- 7 • Cuando se provee un protocolo borrador, ¿los estudios propuestos en el plan de farmacovigilancia son adecuados para responder la pregunta científica y la factibilidad del estudio?
- 8 • ¿Son apropiados los tiempos y hitos definidos para las acciones propuestas para el envío de los resultados y actualización en el plan de farmacovigilancia?

8.3. Planes para los estudios sobre eficacia posautorización

- 1 • La descripción de la eficacia del medicamento y cuáles son los estudios que lo prueba y sus resultados en base a los que contiene el dossier.
 - ¿Tienen todas las propuestas de estudios una pregunta científica válida como objetivo principal, o están diseñadas para aumentar el uso del medicamento?

8.4. Medidas de minimización de riesgos

El gerenciamiento de un sólo riesgo puede ser considerado en cuatro etapas:

- Detección
- Evaluación
- Minimización
- Comunicación

Sin embargo, un medicamento puede tener múltiples riesgos y estos deben ser individualizados en términos de severidad, en pacientes individuales y en el impacto para la salud pública. Pero se deben considerar la combinación de la información sobre los múltiples riesgos, con el objetivo de asegurar que los beneficios exceden a los riesgos por un margen de seguridad mayor para los pacientes individuales y la población.

- ¿La información del medicamento refleja en forma adecuada todos los riesgos importantes, identificarlos y la información faltante?

¿Existe algún riesgo potencial suficientemente relevante al uso seguro y efectivo del medicamento que deba figurar en la información del medicamento?

- 1 • ¿Esta propuesta alguna frase acerca de los riesgos y la ubicación en la información del medicamento acorde a las guías relevantes (por ejemplo las guías de SmPC)?
- 2 • ¿Ha considerado el TARC las formas de cómo disminuir los errores de la medicación?
- 3 • ¿Han sido transferidos en forma apropiada la información del producto al diseño del (incluyendo el diseño apropiado del dispositivo)?
- 4 • ¿Son adecuadas y apropiadas las actividades de minimización de riesgo?
- 5 • ¿Se ha sugerido actividades de minimización de riesgo adecuadas, si es así son proporcionadas al riesgo y adecuadamente justificadas?
- 6 • Las metodologías para medir y evaluar la efectividad de las actividades de minimización de riesgo ¿son apropiadas y bien descritas?
- 7 • ¿Tienen un criterio definido a priori para la evaluación exitosa de actividades de minimización de riesgo adicional?

8

8.5. Resumen de Plan de minimización de riesgos

- 1 • ¿Es este verdaderamente representativo del PGR?
- 2 • ¿Están los hechos presentados adecuadamente?
- 3 • ¿Es el contenido, formato y lenguaje adecuado para la audiencia al que va dirigido?
- 4 • ¿Tiene todo lo que el formato pide?

8.6. Cuándo la actualización será evaluada

- 1 • ¿Existen nuevos datos a ser incorporados en las especificaciones de seguridad?
- 2 • ¿Han sido realizados cambios apropiados al plan de farmacovigilancia plan (si es necesario en la luz de los nuevos datos)?
- 3 • ¿Existe una evaluación de la efectividad de las medidas de minimización de riesgos?
- 4 • Si es necesario, ¿se han propuesto cambios en las medidas de minimización de los riesgos?
- 5 • De acuerdo a los nuevos datos, ¿es necesario una nueva evaluación del balance beneficio?

6

9. Presentación del plan de gestión de riesgo

9.1 Cuándo debe ser presentado

Un PGR o su actualización puede que sea necesario presentarlo en cualquier momento del ciclo de vida del medicamento y se requiere para todas las nuevas aplicaciones de comercialización. Se debe presentar en las siguientes situaciones⁸: **DE ACUERDO A ANMAT**

a) Para el registro de un medicamento, el TARC deberá presentar un PGR, con la solicitud de aprobación de:

- Un producto que contenga un nuevo ingrediente farmacéutico activo (nueva molécula).
- Un producto biológico, incluyendo a las vacunas.
- Un producto similar donde un problema de seguridad del producto de referencia requiere actividades de minimización de riesgos.
- Una asociación fija sin evidencia de comercialización.
- A pedido de la Autoridad Regulatoria Nacional.
- Un medicamento a registrarse bajo condiciones especiales (por ej., un medicamento huérfano).

b) Para modificaciones y actualizaciones en el Registro, el TARC deberá presentar un PGR:

- Con la solicitud de aprobación de cambios importantes en la especialidad medicinal: nueva dosis, nueva forma farmacéutica, nueva vía de administración, cambios en la indicación, nuevo proceso de fabricación de un producto biológico, etc., que implique un posible riesgo.
- A pedido de la Autoridad Regulatoria Nacional.

c) Por iniciativa del TARC, al identificar un problema de seguridad con el medicamento en cualquier estadio de su ciclo de vida.

d) A pedido de la Autoridad Regulatoria Nacional (tanto pre como post autorización).

En cualquier otra situación que no sea obligatoria, el TARC y la Autoridad Nacional deberán analizar la necesidad de crear un PGR.

Ejemplos de las situaciones cuando el PGR debe ser actualizadas son nuevas aplicaciones a las existentes comercializadas son:

- 0 - nueva forma de dosificación;
- 1 - nueva vía de administración;
- 2 - nuevo proceso de elaboración de un medicamento biotecnológicos;
- 3 - indicación pediátrica;
- 4 - otros cambios significativos en el cambio de indicación.

Un cambio significativo es una modificación en la indicación(es) autorizadas de un medicamento para el tratamiento de una nueva población diana diferente para la cual el medicamento fue previamente autorizada. Podrían ser una nueva enfermedad, un nuevo grupo de edad, cambio en a severidad de la patología.

- 1 • por pedido de la autoridad competente, cuando el cambio puede afectar el balance beneficio riesgo.
- 2 • cuando se renueva la autorización de comercialización.

9.1 Requerimientos en situaciones específicas

Para el caso de medicamentos genéricos la seguridad esta basada en el medicamento de referencia a menos que las propiedades del genérico difieran de las propiedades que se relaciones con la seguridad, o que lo requiera la autoridad competente. No serán necesarios estudios de eficacia y farmacovigilancia adicional como condición de comercialización. Otro tipo de situaciones como medicamentos con dos principios activos y otros deben ser analizadas y consultadas con las autoridades regulatorias.

9.2 Forma de presentación del PGR

Los Planes de gestión de riesgos para un medicamento autorizado por una autoridad competente deberán ser presentados en el formato que la misma crea conveniente. La presentación electrónica en archivo PDF es común en las agencias que tienen informatizados sus sistemas. Esto es conveniente porque permite archivarlas en una base de datos y luego sea accesible para búsquedas centrales.

9.3 PGR inicial para los medicamentos comercializados por 10 años

Se deberán presentar el PGR inicial para obtener la autorización de la autoridad competente si la **Parte III Plan de Farmacovigilancia y Parte IV Planes para estudios de eficacia posautorización** si es que el medicamento

- 1 1. esta en el mercado del país 10 o más años; y
- 2 2. Los requerimientos para un PGR no son debidos a una aplicación con cambios significativos en la autorización de comercialización.
- 3 **CADA PAIS DEBERÁ ESTABLECER LOS PLAZOS**

9.4 Actualización del PGR

Si el PGR tiene una presentación previa para la sustancia activa, cualquier presentación posterior se debe presentar como actualización, con un número de versión y fecha. El esquema de tiempo para las actualizaciones de rutina se incluye normalmente como condición de la autorización de comercialización, a no ser que la autoridad competente requiera otros esquemas. Existe un tiempo máximo de actualización y su cumplimiento es responsabilidad del TARC.

Si no hay cambios en el PGR desde la última presentación, el TARC debe presentar una carta explicando que no hay cambios en el PGR. A menos que se especifique, la actualización de rutina del IPS y PGR para un medicamento se debe presentar juntos.

Si el requerimiento de tiempo para la presentación del PGR no esta especificado como parte de la autorización de comercialización, las actualizaciones deben presentarse (a no ser que sea requerido por la utoridad competente):

- 1
 - anualmente hasta la primera renovación de la autorización de comercialización,
 - luego cada tres años.

La normativa de Argentina incluye los siguientes puntos:

La presentación del documento actualizado debe incluir resultados de la evaluación periódica de la efectividad de las actividades del PGR. Si surge información adicional de seguridad del producto ésta se incluirá en una nueva versión de PGR y deberá considerarse si nuevas actividades de minimización de riesgo son necesarias. La actualización deberá presentarse:

• Dentro los 6 meses o el año, según la especialidad medicinal, de la ejecución del Plan de Farmacovigilancia o de las actividades de minimización de riesgo o cuando resultados de estudios se encuentren disponibles.

• En caso que una nueva información recibida impacte en las especificaciones de seguridad en el Plan de Farmacovigilancia o en las actividades de minimización de riesgo.

Quando el PGR es actualizado, el PGR debe incluir una evaluación del impacto de las actividades de minimización de riesgos.

10. Sistema de calidad y gerenciamiento de registros

La responsabilidad final de la calidad, precisión e integridad científica del PGR recae en el TARC, a pesar que intervienen muchos expertos en su elaboración. Es su responsabilidad actualizar el PGR cuando hay nueva información disponible los mantener los registros. Además, debe mantener los registros de las presentaciones y los cambios detallados del PGR. Todos estos documentos son susceptibles de ser auditados e inspeccionados por inspectores de farmacovigilancia adecuados. La calidad de la documentación es un aspecto que debe ser cuidado para la validez de la información presentada, el seguimiento de la buena práctica en farmacovigilancia y el seguimiento de procedimientos operativos estándares contribuyen a esto.

Por otra parte, en la agencia regulatoria debe tener personas calificadas en farmacovigilancia que sean competentes para revisar los PGR e inspeccionar las buenas prácticas de farmacovigilancia de la TARC.

11. Transparencia

La autoridad regulatoria debe hacer pública la evaluación y los resúmenes de los planes de gestión de riesgos. Además, para promover la salud pública, las autoridades deben proveer la información disponible (vía portal web o a pedido):

- 1 • cualquier cuestionario que este incluido en el PGR para recolectar información sobre reacciones adversas específicas;
- 2 • detallar, cuales incluyen copias, materia de educacional u otras actividades de minimización de riesgos sean requeridas como condición de autorización de comercialización.
 - detallar de las enfermedades o registros requeridos como parte del plan farmacovigilancia.

3

Teniendo en cuenta que la comunicación de esta información es un derecho de los individuos sobre los riesgos que para su salud puedan dar los medicamentos, se debe compartir la información sobre los riesgos. En general, se acepta un nivel de riesgo mayor cuando hay una elección voluntaria del mismo. La información se debe dar a la población haciendo uso del sentido de la responsabilidad y la prudencia. Los puntos claves son el grado de información, la forma de hacerlo y cuando informar, que deben estar analizados adecuadamente.

12. Resumen del PGR

El PGR debe contener un resumen completo de las actividades detalladas del medicamento, es decir:

- Un resumen de todas las actividades de farmacovigilancia y minimización de riesgos para cada cuestión importante de seguridad.
- Un resumen de todas las actividades y sus objetivos. Las actividades deben coincidir con los objetivos, pueden proponer actividades que tengan mas de un objetivo de seguridad. Es importante presentar el desarrollo temporal que plantea la actividad.

13. Glosario de conceptos y términos utilizados en farmacovigilancia

La mayoría de los términos han sido extraídos de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas Washington, DC. Diciembre del 2010.

Abuso. Uso excesivo intencionado, permanente o esporádico de un medicamento, que va acompañado de efectos nocivos físicos o psicológicos².

Actividad de minimización de riesgo (usado como sinónimo de medidas de minimización de riesgos)⁷. Una intervencion de salud pública intentado para prevenir o reducir la probabilidad de la

ocurrencia de una reacción adversa asociada con la exposición al medicamento p para reducir a severidad de que ocurra.

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 causal².

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 Manufactura².

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 aprobados².

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 información².

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 observadores².

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 farmacéutica².

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 señales². 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 efectos².

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 indicación².

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 inesperados².

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. Gracia².

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

Boletines de Farmacovigilancia y Farmaseguridad. Ediciones producidas con información relevante sobre seguridad del paciente ante uso de medicamentos.

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 alerta².

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 evaluado².

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 causalidad².

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 datos².

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 fármaco².

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 médicamente significativa. Todos los demás eventos adversos que no cumplen con las anteriores características serán clasificados como no graves.

Evento adverso grave esperado listado. Es un evento adverso 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 grave 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 adecuada².

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 farmacéutica².

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 información².

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 Pharmaceuticals*)

Substances, INN). Nombre recomendado por la OMS para cada medicamento. Su finalidad es conseguir una buena identificación de cada medicamento en el ámbito internacional².

Desenlace. Curso final de una reacción adversa a un medicamento².

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 empleo².

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 informe².

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 determinada².

Efecto adverso (véase también Reacción adversa al medicamento). Sinónimo de reacción adversa y efecto indeseado².

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 evidente².

Efecto indeseado. Es sinónimo de reacción adversa y de efecto adverso².

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 éste².

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 colateral².

Efectos tipo A. Son los debidos a los efectos farmacológicos (aumentados). Tienden 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 comercialización².

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 tóxico².

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 medicamento².

Efectos tipo D. Incluyen la carcinogénesis y la teratogénesis².

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 tiempo².

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 consumidor².

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 comercializado².

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 fantasía².

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 transversales².

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. 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 enfermedades². 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 transversal².

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 transversal².

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 consideradas².

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. 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 diana 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 definida². 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 alérgico².

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 múltiple².

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 causan².

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 eficaz²

Falta de eficacia (fallo terapéutico, ineffectividad terapéutica). Falla inesperada de un medicamento en producir el efecto previsto, como lo determinó previamente una investigación científica².

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 fisiológicas².

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 farmacovigilancia².

Farmacogenética. Estudio de la modificación de la respuesta farmacológica determinada por causas hereditarias².

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 farmacovigilancia². 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 ella².

Falta de eficacia (Fallo terapéutico, ineffectividad 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 otros².

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 comercialización².

FEDRA. Base de Datos de Reacciones Adversas del Sistema de Farmacovigilancia español².

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 característica².

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 pertinentes².

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 produce².

Hipersensibilidad (véase Reacción alérgica al medicamento)².

Hoja de notificación (véase Tarjeta amarilla).

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

Iatrogenia. 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"².

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.

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 otro².

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 definido².

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)².

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 sanitaria².

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 reconocimiento².

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 responder².

Indicador. Variable, susceptible de ser medida directamente, que refleja el estado de salud de una comunidad².

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 genéticos².

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 referenciada⁷.

Información faltante

Información de seguridad que no es disponible en el momento de la presentación de un plan de gestión de riesgo y el cual representa una limitación del dato de seguridad con respecto para predecir la seguridad del medicamento en el mercado. Ejemplo de información faltante incluye poblaciones no estudiadas (ejemplo mujeres embarazadas o pacientes con insuficiencia renal severa o si hay una alta probabilidad de usar fuera de etiqueta⁷.

Informe periódico de seguridad (IPS o IPS): Es un resumen de la información global actualizada sobre 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. Ver PSUR,

Infranotificación. Registro de efectos adversos inferior al comportamiento real de las reacciones adversas en la población. Desventaja principal del método de notificación espontánea de efectos⁷

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 paciente².

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 confiabilidad².

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 ellos².

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 antirreglamentarias².

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 libre².

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 falsificado².

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 comercial².

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 diluciones².

Medicamento innovador. Generalmente es el medicamento que fue autorizado primero para comercialización con base en documentación de calidad, seguridad y eficacia².

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 comercializarlo².

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 salud².

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 anteriores².

Monitorización (o monitoreo). Recolección sistemática de datos sobre el uso de medicamentos. No debe emplearse como sinónimo de vigilancia del medicamento o farmacovigilancia².

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 datos².

Notificación espontánea o voluntaria. Información sobre reacciones adversas al medicamento, obtenida mediante notificación voluntario de médicos, hospitales y centros².

Notificación validada. Una notificación se dice que está validada cuando se confirma la identidad del notificador o del origen de la notificación².

Notificador. Todo profesional sanitario que haya sospechado una probable reacción adversa a un medicamento y la haya comunicado a un centro de farmacovigilancia².

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 conocidos².

Plan de gestión de riesgos Una serie de actividades de farmacovigilancia actividades e intervenciones diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados a un medicamento incluyendo la evaluación de efectividad de estas intervenciones⁷.

Plausibilidad biológica. En la evaluación de relaciones de causalidad en epidemiología, concordancia de la asociación encontrada con los conocimientos biológicos experimentales disponibles².

Población diana (tratamiento) Los pacientes quienes podrían ser tratados con el medicamento de acuerdo con la indicación y contraindicaciones en la información del medicamento autorizado⁷.

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 dinámica².

Problema de seguridad. Un riesgo identificado importante un potencial de riesgo importante, o información faltante importante.

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.

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 Seguridad 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 nacimiento².

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 desconocido².

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 diana.

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 contacto².

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 espacio².

Reexposición. En la evaluación de la relación de causalidad, cuando la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso².

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 única².

Responsable de farmacovigilancia de TRS o TARC Persona designada por el titular de autorización de comercialización (TARC) 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. (definición de Art. 2 del Real Decreto 711/2002, BOE 20/07/2002, España).

Riesgo. Es la probabilidad de ocasionar un perjuicio, que normalmente se expresa como un porcentaje o una razón, la probabilidad de un suceso².

Riesgo identificado⁷

Una ocurrencia no deseada para el cual hay una evidencia adecuada para asociarla a un medicamento. Ejemplos:

- 1 • Una reacción adversa que se demostró adecuadamente en estudios clínicos y se confirma por el dato clínico;
- una reacción adversa observada en un ensayo clínico bien diseñado o en estudios epidemiológicos para lo cual la magnitud de la diferencia comparada con el grupo control o comparador en ensayos clínicos, el comparador puede ser e placebo, una sustancia activa o la no exposición, sobre un parámetro de interés sugiere una relación causal;
- una reacción adversa sugerida por un número bien documentado de notificaciones espontáneas en los cuales la causalidad está fuertemente apoyada por la relación temporal y la posibilidad biológica, como reacciones anafilácticas y reacciones en el sitio de la aplicación.

Riesgo potencial: Una ocurrencia no deseada para la cual hay bases para sospechar que existe una asociación con el medicamento de interés pero esta asociación no ha sido confirmada. Incluye los siguientes ejemplos:

- 1 • encuentros toxicológicos vistos en estudios preclínicos los cuales no han sido observados o resueltos en los estudios clínicos; eventos adversos observados en ensayos clínicos estudios epidemiológicos en los cuales la magnitud de la diferencia con el grupo comparador (placebo, principio activo o grupo no expuesto), sobre el parámetro de interés se produce una sospecha pero no es suficiente para sugerir la relación;
- 1 • una señal que nace del sistema de notificaciones espontáneas de reacciones adversas.
- 2 • un evento conocido asociado con otro principio activo de la misma clase o el cual podría esperarse que ocurra basado en las propiedades del medicamento.

Riesgo identificado importante y riesgo potencial importante⁷

Un riesgo identificado o potencial que podría tener un impacto sobre el balance beneficio/riesgo de un medicamento y que puede tener implicancia para la salud pública. Que constituye un riesgo importante depende de varios factores, incluyendo el impacto individual, la seriedad del riesgo, y el impacto en la salud pública. Normalmente, cualquier riesgo a ser incluido en las contraindicaciones o *warnings* y precauciones en la información del producto.

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 reacción².

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 legales².

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 dada².

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 significativas².

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 clínica².

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 medicamento².

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 medicamentos².

Sistema de Gestión de riesgos

Una serie de actividades de farmacovigilancia actividades e intervenciones diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados a un medicamento incluyendo la evaluación de efectividad de estas intervenciones⁷.

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 desarrollo².

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 operaciones⁸.

Toxicidad. Grado en que una sustancia es nociva. Fenómenos nocivos debidos a una sustancia o medicamento y observados después de su administración².

Uppsala Monitoring Center (UMC). Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de Uppsala, dependiente de la OMS².

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 estadísticos².

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 medicamentos².

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 medicamentos².

BORRADOR EN CONSULTA

14. Bibliografía

- i Estrategia farmacéutica de la OMS Lo esencial son los países 2004–2007. Organización Mundial de la Salud. WHO/EDM/2004.2
- ii 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.
- iii The safety of medicines in public health programmes. Pharmacovigilance: An essential tool. Geneva: WHO; 2006. World Health Organization.
- iv FDA Guidance for Industry – Development and use of risk minimization action plans – March 2005.
- v Guidelines on Risk Management Systems for Medicinal products for Human Use (EMA/CHMP/96268/2005). EMA.
- vi Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module V EMA/838713/2011. EMA 2012.
- vii Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Objetivos. Formularios. Disposición 5358/2012. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. SALUD PÚBLICA, Argentina.
- viii Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Objetivos. Formularios. Disposición 5358/2012. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. SALUD PÚBLICA, Argentina.