

INSTRUCTIVO – GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD

OBJETIVO:

Los Reportes Periódicos de Seguridad (IPS) constituyen una herramienta indispensable para el seguimiento post-comercialización de medicamentos. Por tal razón, el Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud, en aras de recopilar información adecuada y de calidad para vigilar la seguridad del uso de los medicamentos, desarrolla el instructivo para la elaboración de los IPS.

ALCANCE:

El presente documento aplica a los Titulares del Registro Sanitario (TRS) y a los productos comercializados en Panamá y en otros países.

DEFINICIÓN DE IPS:

El Informe Periódico de Seguridad (IPS) es un compilado de la información de seguridad del medicamento a nivel nacional e internacional y representa la experiencia a nivel mundial del producto en momentos específicos después de la autorización de la comercialización medicinal con la finalidad de:

- -Reportar toda nueva información de seguridad de fuentes apropiadas.
- -Relacionar estos datos con la exposición del paciente.
- -Resumir el estado de la autorización en diferentes países y cualquier variación relacionada con la seguridad.
- -Crear periódicamente la oportunidad de una reevaluación global de la seguridad.
- -Indicar si se deben hacer cambios a la información del producto con el fin de optimizar su uso.

JUSTIFICACIÓN:

El presente documento se realiza para crear un escenario de monitorización de la información de seguridad de los medicamentos contemplados en el ámbito de aplicación de la Ley No. 1 del 10 de enero del 2001 a nivel internacional por parte del Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del Ministerio de salud y de los Titulares del Registro Sanitario.

Este documento establece la información y formato oficial que deben tener los Informes Periódicos de Seguridad (IPS) elaborados por los Titulares de Registro Sanitario (TRS) para fortalecer el cumplimiento del artículo 12 del Decreto Ejecutivo 147 del 26 de febrero del 2010 en cuanto a la presentación de los Informes Periódicos de Seguridad.

FINALIDAD DEL INSTRUCTIVO:

Presentar un instrumento útil para la industria farmacéutica, que oriente claramente a los Titulares de Registro Sanitario (TRS) en la confección de los Informes Periódicos de Seguridad (IPS), sobre la información que deben contener los mismos para su sometimiento al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

GESTIÓN DE LOS INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD:

Los Responsables de Farmacovigilancia (RFV) tienen la responsabilidad de presentar la información de seguridad de forma estandarizada a través de los llamados Informes Periódicos de Seguridad (artículos 8 y 12 del Decreto Ejecutivo 147 del 26 de febrero del 2010) al Centro Nacional de Farmacovigilancia con el contenido y frecuencias establecidas (artículo 13, 17 y 18 del Decreto Ejecutivo 147 del 26 de febrero del 2010). Los encargados de confeccionar los IPS es el TRS.

Este TRS debe preparar un único IPS para todos los productos farmacéuticos que contengan el mismo principio activo, con la siguiente información:

- Información de todas las indicaciones autorizadas
- Vías de administración
- Formas farmacéuticas
- Regímenes de dosificación

Todo esto independientemente de si están autorizadas bajo diferentes nombres comerciales.

Cuando sea relevante puede presentarse una sección separada, dentro del mismo IPS, para presentar información relativa a una indicación, dosis, presentación o población específica, sin necesidad de preparar un nuevo IPS (ejemplo parches o productos de aplicación tópica).

Si bien, la información de seguridad para aquellas asociaciones fijas de fármacos, también comercializados individualmente, pueden ser incluidas dentro del informe como uno de sus componentes por separado, es preferible reportarlas en un IPS independiente.

a. Recopilación y búsqueda de información.

Las principales fuentes de información de los IPS son las sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Estos deben incluir:

- información de seguridad relevante generada a partir de notificaciones espontáneas,
- sospechas de de efectividad,
- dependencia,
- abuso,
- mal uso o errores de medicación,
- sospechas de falta de calidad,

Especialmente aquellas graves (serias), inesperadas o que hayan experimentado un incremento de frecuencia, incluyendo tanto información nacional como internacional, dependiendo del tipo de compañía farmacéutica que está informando.

b. Evaluación y Análisis Beneficio/Riesgo

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

La evaluación incluirá los siguientes pasos:

1. Revisión crítica de la información surgida durante el intervalo de reporte para determinar si esta ha generado nuevas señales, permitiendo la identificación de nuevos riesgos o potenciales problemas de seguridad, o bien contribuir al conocimiento de riesgos previamente identificados.
2. Resumen crítico de la información nueva y relevante de seguridad, eficacia y efectividad que pueda tener un impacto sobre la relación beneficio/riesgo del/los producto (s) farmacéutico (s).
3. Realización de un análisis beneficio/riesgo integrado para las indicaciones autorizadas, basado en la información disponible acumulada desde la fecha de nacimiento internacional del principio activo.
4. Resumir cualquier acción de minimización de riesgo que pueda haber sido tomada o planificada.
5. Trazar planes para la evaluación de señales o riesgos, incluyendo plazos y/o propuestas para actividades adicionales de Farmacovigilancia.

c. Formato del Informe Periódico de Seguridad (IPS)

Los IPS recogen la experiencia internacional y nacional sobre la seguridad de un medicamento a partir de su autorización.

Su primordial enfoque está en comunicar la total información nueva relevante sobre la seguridad del medicamento en cuestión, procedente de fuentes adecuadas.

Debido a que el desarrollo clínico de un medicamento continúa luego del registro sanitario (autorización de comercialización), también debe incluirse en los IPS la información relevante procedente de estudios post-autorización o de ensayos clínicos para nuevas indicaciones o poblaciones no estudiadas.

Deben ser presentados en formato digital (CD) tal como lo estipula el artículo 15 del Decreto Ejecutivo 147 del 26 de febrero del 2010, de venir en formato físico (papel) u otro formato que no sea el señalado por la norma sanitaria vigente el mismo será devuelto al Responsable de FV.

Cuando no esté disponible información relevante o una sección del IPS no sea aplicable, debe ser declarado.

Cada IPS debe ser elaborado de acuerdo al formato siguiente:

1. Portada
2. Resumen Ejecutivo
3. Tabla de Contenidos
4. Introducción
5. Situación mundial de la autorización de la comercialización del producto de la compañía.
6. Actualización de las medidas adoptadas por las autoridades regulatorias o el TRS por razones de seguridad
7. Cambios a la información de seguridad de referencia
8. Pacientes Expuestos
9. Presentación de casos
10. Resumen de hallazgos significantes de seguridad de estudios clínicos, hallazgos de estudios de no intervención e información de otros estudios clínicos u otras fuentes
11. Otra información
12. Evaluación Global de Seguridad
13. Conclusiones
14. Apéndices o Anexos

d. Contenido del Informe Periódico de Seguridad (IPS)

1. Portada. Debe contener la siguiente información:

- Número de IPS (correspondiente al correlativo)
- Nombre Comercial y Genérico del Producto
- Forma Farmacéutica
- Presentación del Producto
- Nombre y Dirección del TRS
- Periodo que cubre el IPS
- Fecha internacional de la primera comercialización (de no conocer la información incluir la fecha del Primer Registro Sanitario en Panamá)
- Fecha de elaboración (en que se concluye) el IPS (día/mes/año)
- Declaración de confidencialidad de la información incluida en el IPS
- Firma del Responsable de Farmacovigilancia

2. Resumen Ejecutivo.

Este debe ser colocado inmediatamente después de la portada y antes de la tabla de contenidos. Provee un conciso resumen de la información más importante contenida en el IPS y debe incluir lo siguiente:

- Introducción, número del reporte y periodo que cubre el IPS
- Breve referencia de las características del medicamento (clase terapéutica, mecanismo de acción, indicaciones, dosis, vía de administración, forma farmacéutica, presentaciones)
- Estimación de la exposición acumulada (intervalo + acumulada)
- Número de países en los cuales está autorizado el producto
- Resumen de la evaluación general de la relación beneficio/riesgo
- Breve resumen de acciones tomadas y propuestas por razones de seguridad.
- Conclusión

3. Tabla de Contenidos. Debe aparecer seguido del resumen ejecutivo.

Enuncia el contenido del Informe.

4. Introducción.

Se debe introducir brevemente el producto (s) haciendo referencia a reportes previos de forma que facilite la comprensión del informe.

Debe contener la siguiente información:

- Fecha internacional de nacimiento de la molécula, número y el periodo de tiempo que cubre el IPS.
- Fecha de aprobación del registro y sus renovaciones en cada país para cada producto que contenga la sustancia activa, concedida a cualquier compañía de cualquier país del mundo.
- Características del medicamento: descripción, clasificación terapéutica, mecanismo de acción, indicaciones, dosis, vía de administración, forma farmacéutica, presentaciones.
- Breve descripción de la población que está siendo tratada y estudiada.
- Aspectos que por alguna razón no están contemplados en este IPS.

5. Situación mundial de la autorización de la comercialización del producto de la compañía.

En esta sección el IPS debe proporcionar información acumulativa y debe contener una breve descripción que incluya:

- Nombre comercial del producto en cada país
- Fecha de aprobación del registro sanitario y renovaciones en cada país
- Indicaciones autorizadas, dosis aprobadas y donde fue autorizada, esto incluye uso autorizado en condiciones clínicas y grupos poblacionales. Se recomienda presentar los datos en orden cronológico con base en las autorizaciones en una tabla (Ver Anexo No.1)

6. Actualización de las medidas adoptadas por las autoridades regulatorias o el TRS por razones de seguridad durante el periodo cubierto por el IPS.

En esta sección del PSUR se debe incluir una descripción de las acciones tomadas en relación a la seguridad del producto durante el periodo cubierto por el IPS, en los países donde se comercializa el medicamento. El motivo(s) por cada acción deberá proporcionarse y cualquier información adicional relevante debe ser incluida. Actualizaciones pertinentes para acciones anteriores también se resumen en esta sección.

Actividades relacionadas con el fármaco durante la comercialización:

- Denegación de la aprobación sanitaria, ya sea general o para una indicación específica,, incluyendo los casos de desistimiento voluntario de la solicitud por parte del TRS, señalando las razones,
- Suspensión de la aprobación del registro sanitario o retiro del mercado,
- Denegación de la renovación del registro sanitario, especificando la causal,
- Modificación de la posología o cambios en la formulación,
- Cambios en las poblaciones a las cuales el medicamento está dirigido o en las indicaciones terapéuticas,
- Acciones tomadas debido a defectos del producto o problemas de calidad,
- Planes de Manejo de riesgos (cambios o nuevas actividades impuestas o acordadas con la autoridad regulatoria o asumidos en forma voluntaria por el titular del registro sanitario, comunicaciones a los profesionales de la salud, cambios en el etiquetado relacionado a seguridad)

Acciones relacionadas a fármacos en investigación:

- Negativa de la autorización de un ensayo por razones éticas o de seguridad,
- Suspensión completa o parcial, o finalización precoz de un ensayo clínico en curso debido a hallazgos de seguridad, falta de eficacia o retiro del fármaco, ya sea que éste sea objeto de investigación o el fármaco comparador.
- Planes de Manejo de riesgos (cambios o nuevas actividades impuestas o acordadas con la autoridad regulatoria o asumidos en forma voluntaria por el titular del registro sanitario, comunicaciones a los profesionales de la salud, cambios en el etiquetado relacionado a seguridad, modificaciones al protocolo, entre otras.)

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

7. Cambios a la información de seguridad del producto.

En esta Sección se debe describir claramente cualquier cambio realizado en la información de seguridad de referencia durante el periodo del reporte, incluyendo nuevas contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, interacciones, hallazgos importantes de estudios clínicos y no clínicos (Ej. estudios de carcinogenicidad). El documento modificado debe ser usado como referencia para la elaboración del siguiente IPS.

Una versión actualizada del documento de referencia (Monografía) debería incluirse en el Anexo No. 2

8. Pacientes Expuestos.

Se deberá proporcionar una estimación del tamaño y naturaleza de la población expuesta a nivel mundial al fármaco en el periodo que cubre el IPS, incluyendo todos los datos relacionados al volumen de venta y al volumen de prescripciones; pero también debe presentar la exposición acumulativa. Debe proveer información acumulativa de exposición en estudios clínicos. (Ver Anexo No. 3)

Esta estimación de la exposición debe estar acompañada de una análisis cuantitativo y cualitativo del uso actual, el cual se indicara cuando sea apropiado, y como difiere del uso indicado basado en todos los datos disponibles del TRS, incluyendo los resultados de estudios observacionales y de utilización de medicamentos.

Dado que es difícil obtener una estimación exacta, se deberá proporcionar el cálculo de la estimación, el método empleado para tal efecto y sus limitaciones.

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

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

Métodos consistentes para el cálculo de la exposición del paciente deben ser utilizados a través de los IPS para el mismo producto. Si un cambio en el método es apropiado, los métodos y los cálculos se proporcionarán en el IPS introduciendo los cambios.

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

- Exposición post-autorización no correspondientes a ensayos clínicos: de ser posible se deberá incluir información como sexo y edad y dependiendo del producto otras variables pueden ser relevantes.
- Uso post-autorización en poblaciones especiales: niños ancianos, mujeres durante el embarazo y lactancia, pacientes con insuficiencia hepática y/o renal, co-morbilidades relevantes, patologías diferentes a las estudiadas en los ensayos clínicos, pacientes de diferentes razas y/u orígenes étnicos y polimorfismo genéricos.
- Patrón de uso del producto farmacéutico: cuando se advierte que un patrón de uso de medicamentos es relevante para la interpretación de los datos de seguridad, debe describirse brevemente cuáles son estos usos, en particular indicaciones "off label". El TRS puede comentar acerca de si estos usos están basados en guías clínicas, evidencia de ensayos clínicos, o ausencia de alternativas terapéuticas autorizadas disponibles para esta indicación. Si la información cuantitativa de uso está disponible, ésta debe ser provista.

Adicionalmente, se deberán proporcionar datos detallados del intervalo del IPS y acumulativos de la región (Ej. dosis diaria recomendada localmente) u otra información (Ej. indicación, forma farmacéutica). (Anexo No. 4 y Anexo No. 5)

En cuanto a información relacionada con eventos adversos de estudios clínicos (incluidos en el IPS), se deberá proporcionar el número de sujetos que están participando de acuerdo a las características de cada estudio. Para los estudios que aún estén en curso, o estudios ciegos, se podrá hacer una estimación de los pacientes expuestos. (Anexo No. 6)

9. Presentación de casos.

No es práctico presentar historias individuales de todos los casos notificados durante el período que se examina en esta sección de la IPS y debe ser realizado sólo si se estima relevante. Se debe presentar una breve descripción de los criterios o métodos utilizados para seleccionar los casos para su presentación individual.

Análisis de Casos Individuales:

Consideraciones generales.

- Notificaciones directas al TRS: notificaciones espontáneas de profesionales de la salud, la población con o sin confirmación médica que sean consideradas relevantes y respaldados por el RFV del TRS.
- Información procedente de Literatura: el TRS debe monitorear periódicamente y de manera estandarizada la información científica de seguridad de sus productos. Los casos publicados serán considerados como reportes espontáneos aún cuando se deriven de estudios clínicos. Si la procedencia, marca o nombre comercial del producto no está especificada, el TRS debe asumir su producto como sospechoso, aunque el reporte debe especificar que la marca comercial no fue identificada. Si en un artículo se sospecha de otro producto farmacéutico, además del que está sujeto a revisión, la notificación igualmente debe ser presentada por el TRS.
- Notificaciones procedentes de otras fuentes (estudios clínicos y no clínicos): se debe describir y analizar casos seleccionados, incluyendo reportes fatales, que presenten información nueva y/o relevante agrupada por sistema afectado.

El análisis de los casos individuales, por el TRS, deberá ser realizado sólo si se estima relevante, especificando y proporcionando el método utilizado para ello.

Puede incluirse breves comentarios acerca de la información concerniente a casos individuales, pero esta debe centrarse en la evaluación de estos casos individuales y no debe confundirse con el análisis de la sección de evaluación general de seguridad.

Listados de casos. Aquí se debe incluir:

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

Presentación de listados y/o tablas de casos.

El listado de casos debe incluir cada paciente una sola vez independientemente del número de eventos/reacciones presentes para el caso. Si hay más de un evento/reacción simultáneamente, todos deben ser mencionados pero el caso debe listarse bajo el que el TRS considere el más serio según los signos, síntomas y diagnóstico. Es posible que un mismo paciente experimente diferente sintomatología a lo largo del tiempo, estas situaciones pueden manejarse como casos separados. Los casos se deben tabular por aparatos y sistemas.

En el listado de casos deberá presentarse de acuerdo a los siguientes encabezados:

- El número de referencia del caso dado por el TRS.
- País de ocurrencia.
- Fuente (Ej. estudio clínico, literatura, reportes espontáneos, agencia reguladora).
- Edad y sexo.
- Dosis diaria del fármaco sospechoso (si son relevantes: forma farmacéutica y vía de administración).
- Fecha de inicio de la reacción. Si no está disponible, utilizar la mejor estimación del tiempo de inicio. Para un caso ocurrido después de finalizada la terapia, estimar si es posible el tiempo entre la finalización y la aparición del evento/reacción.
- Fechas de tratamiento. Si no están disponibles usar el mejor estimado de las mismas.
- Descripción de la reacción, de acuerdo a la terminología WHO-ART o MeDRA
- Desenlace o resultado del caso. (Por ejemplo: muerte, daño permanente, recuperado con secuelas, recuperado sin secuelas, aún no recuperado, desconocido).
- Comentarios, si son relevantes (Ej. medicamentos concomitantes, motivo de la prescripción del fármaco sospechoso, resultados de la retirada y readministración del fármaco sospechoso, asignación de causalidad).

Dependiendo de las circunstancias del producto puede ser conveniente o útil presentar más de un listado de casos, por ejemplo con diferentes indicaciones o dosificaciones, siempre que esta diferenciación facilite la presentación e interpretación de los datos.

Resumen de las tabulaciones.

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

Se manejan diferentes columnas para presentar la información, con el siguiente contenido:

- Clasificación Anatómica-Terapéutica-Química (ATC)
- Grupos de edad
- Sexo
- Graves y no graves
- Esperadas y no esperadas
- Fuente del reporte
- Forma farmacéutica
- País

Si el número de casos es muy pequeño, puede realizarse una descripción narrativa. Para las reacciones adversas graves e inesperadas a la vez, debe presentarse la información acumulativa, no sólo la del periodo correspondiente al IPS, y ser presentada en un cuadro o en forma narrativa.

Ver Anexo No. 7.

10. Resumen de hallazgos significantes de seguridad de estudios clínicos, hallazgos de estudios de no intervención e información de otros estudios clínicos u otras fuentes.

Debe comentarse todos los estudios terminados (clínicos, no clínicos, epidemiológicos, observacionales, programas de vigilancia activa, registros, del periodo del reporte) nacionales e internacionales que contengan información de seguridad o que puedan tener impacto potencial para el producto del TRS. Se deben describir también si hay estudios planeados, en curso o publicados que contengan información de seguridad del producto. Es importante incluir el número del protocolo y el diseño de dichos estudios de forma clara.

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

El TRS debe incluir en un apéndice la lista estudios realizados con el objetivo principal de identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo de seguridad, o medir la efectividad de la gestión de riesgos, medidas que se han completado o están en curso durante el intervalo de informe.

Los reportes de literatura médica, incluyendo publicaciones relevantes, resúmenes de reuniones, hallazgos de seguridad importantes (positivos o negativos), deben ser incluidos en el IPS, así como sus respectivas referencias bibliográficas.

También se debe resumir la información pertinente del medicamento de otras fuentes, incluyendo programas de apoyo a los pacientes, que son accesibles por TRS durante el intervalo de informe.

En esta sección también se pueden resumir los principales hallazgos de seguridad de estudios no-clínicos in vivo e in vitro (Ej. estudios de carcinogenicidad, reproducción o inmunotoxicidad) en curso o finalizadas durante el intervalo de informe.

11. Otra información

Los reportes de fallas terapéuticas o falta de eficacia relevantes de indicaciones aprobadas que puedan representar una amenaza significativa para la población o que amenacen la vida deben describirse y explicarse.

Si existen datos significativos o nuevos de algún caso (Ej. seguimiento a una reacción adversa previamente notificada) esta información debe tenerse en cuenta en la información general de seguridad.

Información sobre casos de sobredosificación asintomática, abusos, errores de medicación, el uso no aprobado o su uso en poblaciones especiales deben incluirse en este acápite.

Si existe un plan de farmacovigilancia o un plan de minimización de riesgos, los mismos deben ser descritos brevemente en esta sección. El objetivo es dar una idea de qué procesos y métodos se utilizarán como herramientas para la minimización de los riesgos identificados y cómo medir su impacto. Del mismo modo, cuando hay cambios, actualizaciones, información sobre la eficacia y/o limitaciones de las actividades específicas de minimización de riesgos también deben presentarse al mismo tiempo que el IPS actual.

12. Evaluación Global de Seguridad.

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

Se debe enfatizarse en la siguiente información:

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

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

- Interacciones medicamentosas.

- Experiencia con sobredosis, intencionada o accidental, y su manejo.
- Abuso o mal uso.
- Experiencia, positiva o negativa, del uso durante el embarazo o lactancia.
- Experiencia en grupos especiales de pacientes (Ej. niños, ancianos, falla orgánica).
- Efectos del tratamiento a largo plazo.
- Usos off label.
- Alteraciones de las pruebas de laboratorio.
- Deterioro de la enfermedad, de ser el caso.
- Beneficios inesperados.

El TRS debe hacer un análisis crítico de la relación beneficio/riesgo con los datos recolectados y la experiencia acumulada.

13. Conclusión.

El IPS debe concluir con las consecuencias de cualquier nueva información que haya surgido durante el intervalo de informe en cuanto a la evaluación general de riesgo-beneficio para cada indicación autorizada, así como en los subgrupos pertinentes, en su caso.

Por lo que se debe presentar es lo siguiente:

- Cuales son los datos nuevos de seguridad.
- Cuales son datos de seguridad que han cambiado a raíz de la información contemplada en el IPS, con respecto a la información de seguridad de referencia y la experiencia acumulada.
- Cuáles son las medidas adoptadas o recomendadas que sería necesario aplicar basados en la nueva información disponible.
- Especificar y justificar las medidas mencionadas en el punto anterior.

En base a la evaluación de los datos de seguridad acumulativas y el análisis de riesgo-beneficio, el TRS deberá evaluar la necesidad de incluir cambios en la información de referencia (Monografía) / información de seguridad de referencia.

Además, las conclusiones deben incluir la propuesta preliminar (s) para optimizar y evaluar más a fondo la relación beneficio/riesgo para nuevas conversaciones con la autoridad competente (s). Esto puede incluir propuestas de actividades adicionales de minimización de riesgos.

Para los productos con un plan de farmacovigilancia o un plan de gestión de riesgos, las propuestas deben ser incorporadas en la planificación de la farmacovigilancia, junto con el plan de minimización de riesgos.

14. Anexos o Apéndices. Ejemplos. Se pueden anexar otros cuadros e información que se considere necesaria.

Anexo No. 1: Ejemplo de Presentación del estatus del registro en el mundo.

País	Fecha de aprobación del Registro Sanitario y Renovaciones	Nombre Comercial	Comentarios

Anexo No. 2: Monografía/Información para Prescribir/Información de Referencia

Anexo No. 3: Cálculo de Pacientes Expuestos.

Datos necesarios:

- Número de unidades vendidas
- Presentación del producto en mg, g, ml, etc.
- Dosis diaria estimada en mg, g, ml, etc.

$$\text{Pacientes expuestos} = \frac{\text{No. de unidades vendidas} \times \text{presentación del producto}}{\text{Dosis diaria estimada}}$$

Fórmula Ej.

- Número de unidades vendidas = 58,976.0
- Presentación del producto A = tabletas de 5mg
- Dosis diaria estimada = 10mg

$$\text{Pacientes expuestos} = \frac{58976.0 \times 5\text{mg}}{10\text{mg}}$$

$$\text{Pacientes expuestos} = 29,488$$

Anexo No. 4: Intervalo de exposición de la experiencia durante la comercialización.

Indicación	Sexo		Edad			Dosis		Formulación		Región				
	M	F	2 a 16	> 16 a 65	> 65	< 40	≥ 40	IV	Oral	A	A	A	U	O
						D		D		A <td>A <td>A <td>U <td>O</td> </td></td></td>	A <td>A <td>U <td>O</td> </td></td>	A <td>U <td>O</td> </td>	U <td>O</td>	O
						e		e		N <td>C <td>S <td>E <td>t</td> </td></td></td>	C <td>S <td>E <td>t</td> </td></td>	S <td>E <td>t</td> </td>	E <td>t</td>	t
						s		s		o <td>S <td>U <td>r</td> <td>r</td> </td></td>	S <td>U <td>r</td> <td>r</td> </td>	U <td>r</td> <td>r</td>	r	r
						c		c		e <td>r</td> <td></td> <td></td> <td>s</td>	r			s

Comprende datos del intervalo obtenido a partir de día / mes / año hasta el día / mes / año

M: Masculino; F: Femenino; Desc.: Desconocido; A Norte: América del Norte; A. Central: América Central; A. Sur: América del Sur; UE: Unión Europea.

Anexo No. 5: Exposición acumulada de la experiencia durante la comercialización.

Indicación	Sexo		Edad			Dosis		Formulación		Región				
	M	F	2 a 16	> 16 a 65	> 65	< 40	≥ 40	IV	Oral	A	A	A	U	O
						D		D		A <td>A <td>A <td>U <td>O</td> </td></td></td>	A <td>A <td>U <td>O</td> </td></td>	A <td>U <td>O</td> </td>	U <td>O</td>	O
						e		e		N <td>C <td>S <td>E <td>t</td> </td></td></td>	C <td>S <td>E <td>t</td> </td></td>	S <td>E <td>t</td> </td>	E <td>t</td>	t
						s		s		o <td>S <td>U <td>r</td> <td>r</td> </td></td>	S <td>U <td>r</td> <td>r</td> </td>	U <td>r</td> <td>r</td>	r	r
						c		c		e <td>r</td> <td></td> <td></td> <td>s</td>	r			s

Comprende datos acumulados obtenido a partir de día / mes / año hasta el día / mes / año

M: Masculino; F: Femenino; Desc.: Desconocido; A Norte: América del Norte; A. Central: América Central; A. Sur: América del Sur; UE: Unión Europea.

Anexo No. 6: Tablas de sujetos expuestos en estudios clínicos

Anexo no. 6.1.: Estimación acumulativa de sujetos expuestos en estudios clínicos completados.

Tratamiento	Número de Sujetos
Producto Medicinal	
Comparador	
Placebo	

Anexo No. 6.2.: Estimación acumulativa de sujetos expuestos en estudios clínicos en curso.

Tratamiento	Número de Sujetos
Producto Medicinal	
Comparador	
Placebo	

Anexo No.7: Tablas de Casos individuales.

Anexo No. 7.1.: Notificaciones y sospechas de reacciones adversas de acuerdo a la fuente de información.

Fuente	No. de notificaciones	No. de sospechas de reacción adversa
Espontáneos		
Autoridad Reguladora		
Literatura		
Estudios Clínicos		
Estudios No intervencionales		
Pacientes		

Anexo No. 7.2.: Casos por Notificador

Tipo de Notificación	Serios		No serios		Total
	No esperados	Esperados	No esperados	Esperados	
Espontáneos**					
Estudios no intervencionales post-comercialización					
Estudios Clínicos					
Total					

** Espontáneos incluyendo de la autoridad reguladora y literatura.

Anexo No. 7.3.: Distribución de sospechas de reacción adversa por sistema u órgano afectado, serio y no serio por el intervalo y acumulados de origen post-comercialización.

Sistema u Órgano	Espontáneos, incluyendo de la Autoridad Regulatoria y Literatura						Estudios Post-Comercialización No intervencional y reportes de otros orígenes solicitados	
	Serios		No Serios		Total de Espontáneos Acumulativa	Serios		
	Intervalo	Acumulativa	Intervalo	Acumulativa		Intervalo	Acumulativa	
Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático								
Anemia								
Necrosis de la médula ósea								
MedDra PT								
Desórdenes Cardiacos								
Taquicardia								
Cardiomiopatía isquémica								
MedDra PT								

*No incluye los estudios clínicos.

Anexo No. 7.4.: Distribución de sospechas de reacción adversa serias por sistema u órgano afectado de estudios clínicos.

Sistema u Órgano	Producto medicinal	Ciego	Comparador activo	Placebo
Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático				
Anemia				
Necrosis de la médula ósea				
MedDra PT				
Desórdenes Cardiacos				
Taquicardia				
Cardiomiopatía isquémica				
MedDra PT				

Anexo No. 7.5.: Distribución de sospechas de reacción adversa serias por Sistema y Órgano afectado.

Sistema u Órgano	Total	RAM Espontáneos Serios				RAM Requeridos Serios y Sospechosos				RAM No Serios				
		No Esperados		Esperados		No Esperados		Esperados		No Esperados		Esperados		
		PS	No PS	PS	No PS	PS	No PS	PS	No PS	PS	No PS	PS	No PS	
Desórdenes Sanguíneos y del Sistema Linfático														
Desórdenes Cardíacos														
Desórdenes Congénitos, familiares y genéticos														
Desórdenes del Oído y Laberinto														
Desórdenes Endocrinos														
Desórdenes Oculares														
Desórdenes Gastrointestinales														
Condiciones generales y relacionadas a la administración local														
Desórdenes Hepatobiliares														
Desórdenes del Sistema Inmune														
Infecciones e Infestaciones														
Daños y complicaciones relacionadas a procedimientos														
Investigaciones														
Desórdenes Metabólicos y nutricionales														
conectivo														
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados														
Desórdenes Sistema Nervioso														
Desórdenes en la gestación, puerperio y condiciones														
Psiquiátricos														
Desórdenes Renales y urinarios														
Desórdenes del Sistema reproductivo y de la mama														
Desórdenes Respiratorios, torácicos y del mediastino														
Desórdenes de la piel, subcutáneos y del tejido														
Circunstancias sociales														
Procedimientos quirúrgicos y médicos														
Desórdenes Vasculares														
Total														

* PS: Profesional de la Salud, No PS: No Profesional de la Salud

Anexo No. 7.6.: Descripción de los casos individuales.

No. o Código de Referencia	País	Fuente	Edad y Sexo	Dosis	Datos de inicio	Duración del tratamiento	Descripción de la Reacción	Evolución	Comentarios
Desórdenes Hematológicos y del sistema Linfático									
12-0079-01589	Panamá	Espontánea	29 años / F			15 días	Leucopenia	Desconocida	Causalidad: Improbable
Número de casos de este grupo: 1									
Desórdenes Cardíacos									
12-0102-03698	Panamá	Espontánea	66 años / M	5mg		Dosis única	Leucopenia Neutropenia Hipertensión	Recuperado	Causalidad: Condicional, la paciente tomaba, enalapril, te
Número de casos de este grupo: 1									

*Para las sospechas de reacciones adversas de la literatura se tiene que poner la referencia.

Anexo No. 7.7.: Distribución de sospechas de reacción adversa serias por órgano y sistema afectado en estudios clínicos.

Sistema u Órgano	Producto medicinal	Ciego	Comparador activo	Pacebo
Desórdenes Sanguíneos y del Sistema Linfático				
Desórdenes Cardíacos				
Desórdenes Congénitos, familiares y genéticos				
Desórdenes del Oído y laberinto				
Desórdenes Endocrinos				
Desórdenes Oculares				
Desórdenes Gastrointestinales				
Condiciones generales y relacionadas a la administración local				
Desórdenes Hepatobiliares				
Desórdenes del Sistema Inmune				
Infecciones e infestaciones				
Daños y complicaciones relacionadas a procedimientos				
Investigaciones				
Desórdenes Metabólicos y nutricionales				
Desórdenes del Músculo esquelético y del tejido conectivo				
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados				
Desórdenes Sistema Nervioso				
Desórdenes en la gestación, puerperio y condiciones prenatales				
Psiquiátricos				
Desórdenes Renales y urinarios				
Desórdenes del Sistema reproductivo y de la mama				
Desórdenes Respiratorios, torácicos y del mediastino				
Desórdenes de la piel, subcutáneos y del tejido				
Circunstancias sociales				
Procedimientos quirúrgicos y médicos				
Desórdenes Vasculares				
Total				

Glosario de Acrónimos y Abreviaturas.

ATC: Clasificación Anatómica, terapéutica y Química

DDD: Dosis Diaria definida

DCI: Denominación Común Internacional

ICH: Conferencia Internacional de Armonización

IPS: Informe Periódico de Seguridad (PSUR – Periodic Safety Update Report)

RAM: Reacción adversa a medicamentos

RFV: Responsable de farmacovigilancia

TRS: Titular de Registro Sanitario

Bibliografía.

1. MINSA. 2001. Ley No. 1 del 10 de enero del 2001 sobre medicamentos y otros productos farmacéuticos. Gaceta oficial No. 24,218. Panamá.
2. MINSA. 2001. Decreto Ejecutivo No. 178 del 12 de julio del 2001 que reglamenta la Ley No.1 del 10 de enero del 2001 sobre medicamentos y otros productos farmacéuticos. Gaceta oficial No. 24,344. Panamá.
3. MINSA. 2010. Decreto Ejecutivo No. 147 del 26 de febrero del 2010 que reglamenta la participación de los fabricantes nacionales y extranjeros y las agencias distribuidoras de medicamentos en el sistema nacional de farmacovigilancia. Gaceta Oficial No. 26,487-A. Panamá.
4. Instituto de Salud Pública. 2013. Instructivo de Farmacovigilancia para la elaboración de los Informes Periódicos de Seguridad elaborado por el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud pública de Chile. Resolución Exenta 000108, Santiago 14.01.2013. Chile.
5. ANVISA. 2009. Instrucción Normativa No. 14, de 27 de octubre de 2009 que aprueba las Guías de Farmacovigilancia para la ejecución de la RDC No. 4, de 10.02.2009. II. Reporte Periódico de Seguridad. En Guías de Farmacovigilancia para Titulares de Registro de Medicamentos. Brasil.
6. EMA. 2012. Module VII – Periodic safety update report. Guideline on good pharmacovigilance practice.
7. ICH. 2012. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) – E2C (R2).
8. INVIMA. 2013. Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de Reportes Periódicos de Seguridad (PSUR). Colombia.
9. Ministerio de Salud y Deportes. 2012. Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de Informes Periódicos de Seguridad (IPS). Bolivia.
10. COFEPRIS. 2012. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la Farmacovigilancia. México.