

	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL		VIGILANCIA	
	<b>GUIA DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACION DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD</b>			
	Código: IVC-VIG-GU003	Versión: 01	Fecha de Emisión: 15/04/2016	Página 1 de 13

## 1. OBJETIVO

Dar los lineamientos básicos para la elaboración y presentación de los Informes Periódicos de seguridad, los cuales constituyen una herramienta indispensable para el seguimiento poscomercialización de medicamentos y productos biológicos. Teniendo como base al Decreto 677 de 1995, a la Resolución 2004009455 de 2004 y aquellas que la modifiquen y/o complementen, y en concordancia a los lineamientos de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

## 2. ALCANCE

La presente guía aplica a titulares de registro sanitario que comercialicen el producto en Colombia y/o en otros países.

## 3. DEFINICIONES

**3.1. ICH<sup>1</sup>:** Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) la cual reúne a las autoridades de reglamentación y a la industria farmacéutica de Europa, Japón y los EE.UU. para discutir los aspectos científicos y técnicos de Chat del registro de fármacos. Desde sus comienzos en 1990, la ICH ha evolucionado gradualmente para dar respuesta al incremento global en el desarrollo de fármacos, de esta manera los beneficios de la armonización internacional mejorar la salud global pueden ser extendidos a todo el mundo.

**3.2. INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD<sup>2</sup>:** Los Informes Periódicos de Seguridad (INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD) son un compilado de la información de seguridad del medicamento a nivel nacional e internacional, representa la experiencia a nivel mundial del producto e 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.

**3.3. PBRER<sup>3</sup>:** El informe periódico de beneficios, evaluación de riesgos (PBRER) descrito en la guía ICH E2CR2, pretende ser una norma común para los informes periódicos de evaluación de riesgo-beneficio sobre los productos comercializados (incluidos los medicamentos aprobados que se encuentran bajo estudio adicional), entre las regiones de la ICH. Las agencias reguladoras de la Unión Europea, Japón y los EE.UU. creen que el PBRER puede ser utilizado para satisfacer las necesidades nacionales y regionales imperantes en materia de seguridad periódica y / o informes de riesgo-beneficio de los medicamentos aprobados.

## 4. JUSTIFICACION

El presente documento se realiza para crear un escenario de monitorización de la información de seguridad del producto farmacéutico a nivel internacional por parte del INVIMA y los titulares del registro sanitario.

<sup>1</sup> <http://www.ich.org>

<sup>2</sup> ICH Topic E 2 C (R1) Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs

<sup>3</sup> The International Conference on Harmonisation. Topic E 2 C (R2) Introduction: Pág 4

	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL		VIGILANCIA	
	<b>GUIA DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACION DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD</b>			
	Código: IVC-VIG-GU003	Versión: 01	Fecha de Emisión: 15/04/2016	Página 2 de 13

## 5. CONSIDERACIONES INICIALES

**5.1** El Informe Periódico de Seguridad debe ser elaborado por el titular del registro sanitario del producto, y debe estar a disposición del INVIMA ya sea por parte del titular o el importador en el evento que el titular no esté radicado en Colombia.

**5.2** El Informe Periódico de Seguridad debe ser presentado en idioma oficial español.

**5.3** El Informe Periódico de Seguridad se debe elaborar para cada registro, es decir, que si un producto presenta varios registros sanitarios por tener varias formas farmacéuticas, concentraciones o dosificaciones, se deberá elaborar un Informe Periódico de Seguridad para cada una de ellas.

**5.4** El Informe Periódico de Seguridad debe ser entregado en CD en formato PDF.

**5.5** La periodicidad de entrega del Informe Periódico de Seguridad para productos (medicamentos y productos biológicos) con principios activos nuevos es:

- Cada seis meses durante los primeros dos años a partir de la fecha de autorización del producto en Colombia.
- A partir del tercer año de comercialización y hasta el quinto, de manera anual en la fecha de aniversario de su aprobación en Colombia.
- A partir del quinto año de autorización de la comercialización en adelante, cada cinco años.
- Cuando el INVIMA así lo solicite a través de la Sala Especializada de medicamentos y Productos Biológicos o del Grupo de Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

**5.6** El INVIMA puede solicitar Informe Periódico de Seguridad a cualquier producto con registro sanitario vigente en Colombia cuando se generen alertas o medidas sanitarias en el INVIMA o en Agencias Reguladoras de Referencia donde se informe de la modificación o cancelación de la autorización de la comercialización del producto en ese país, y/o donde se informe de la modificación de la información de seguridad y/o de restricciones del uso del producto en poblaciones especiales.

**5.7** Si el INVIMA solicita el Informe Periódico de Seguridad a un titular de registro sanitario o importador, este tiene cinco (5) días hábiles para entregarlo.

## 6. CONTENIDO DEL INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD

**6.1** El Informe Periódico de Seguridad se debe componer de

**6.1.1** Portada. Deberá tener los siguientes elementos:

**6.1.1.1** La portada del documento debe incluir la siguiente información

**6.1.1.2** Numero del IPS (corresponde a un correlativo)

**6.1.1.3** Nombre comercial y DCI del medicamento

**6.1.1.4** Nombre y dirección del titular del registro

**6.1.1.5** Periodo que cubre el IPS

**6.1.1.6** Fecha Internacional de primera comercialización (IBD)

**6.1.1.7** Fecha de elaboración (en que se concluye) del reporte (día/mes/año)

**6.1.1.8** Cualquier declaración sobre la confidencialidad de la información incluida en el IPS

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

**6.1.2.1** Introducción

**6.1.2.2** Número de reporte e intervalo de la presentación del informe

**6.1.2.3** Breve referencia de las características del medicamento: mecanismo de acción, clase terapéuticas, indicaciones, dosis, vía de administración y forma farmacéutica;

**6.1.2.4** Estimación de la exposición acumulada de los sujetos en ensayos clínicos, exposición post-comercialización en el intervalo y acumulada;

**6.1.2.5** Número de países en los que esta autorizado el medicamento

**6.1.2.6** Resumen de la evaluación general beneficio / riesgo

**6.1.2.7** Medidas adoptadas o propuestas por razones de seguridad, incluyendo cambios significativos en la información de referencia del producto, otras actividades de minimización de riesgo

**6.1.2.8** Conclusión

	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL		VIGILANCIA	
	<b>GUIA DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACION DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD</b>			
	Código: IVC-VIG-GU003	Versión: 01	Fecha de Emisión: 15/04/2016	Página 3 de 13

**6.2** Índice. Debe contener:

- 6.2.1** Introducción
- 6.2.2** Situación mundial de la autorización de comercialización
- 6.2.3** Acciones tomadas por razones de seguridad durante el periodo del informe
- 6.2.4** Cambios a la información de seguridad del producto
- 6.2.5** Exposición acumulada estimada y patrones de uso
  - 6.2.5.1** Exposición estimada acumulada en ensayos clínicos
  - 6.2.5.2** Exposición de pacientes acumulada y en el periodo que cubre el informe durante la experiencia post-comercialización
- 6.2.6** Información sobre Eventos Adversos Serios
  - 6.2.6.1** Información de referencia
  - 6.2.6.2** Información del acumulado de los eventos adversos graves de los ensayos clínicos
  - 6.2.6.3** Información de los eventos adversos graves desde la IBD (International Birth Date) hasta el DLP (Data lock Point)
- 6.2.7** Resumen de hallazgos relevantes de los ensayos clínicos durante el intervalo del informe
  - 6.2.7.1** Ensayos clínicos terminados
  - 6.2.7.2** Ensayos clínicos en curso
  - 6.2.7.3** Estudio de seguimiento a largo plazo
  - 6.2.7.4** Estudios otro uso terapéutico del producto
  - 6.2.7.5** Estudios de nueva información de seguridad relacionada con la combinación de terapias
- 6.2.8** Hallazgos de Estudios Observacionales (no intervencionales)
- 6.2.9** Información de otros ensayos clínicos y otras fuentes
- 6.2.10** Datos no clínicos
- 6.2.11** Información publicada en literatura científica
- 6.2.12** Otros informes periódicos
- 6.2.13** Falta de eficacia en ensayos clínicos controlados
- 6.2.14** Información de último momento
- 6.2.15** Revisión de Señales: Nuevas, en evaluación o cerradas
- 6.2.16** Evaluación de señales y riesgos
  - 6.2.16.1** Resumen de los aspectos de seguridad
  - 6.2.16.2** Evaluación de Señales
  - 6.2.16.3** Evaluación de riesgos y de nueva información
  - 6.2.16.4** Caracterización del riesgo
  - 6.2.16.5** Efectividad de la minimización del riesgo (si es aplicable)
- 6.2.17** Evaluación del Beneficio
  - 6.2.17.1** Información basal Importante de eficacia / efectividad
  - 6.2.17.2** Nueva información identificada sobre eficacia y efectividad
  - 6.2.17.3** Caracterización de los Beneficios
- 6.2.18** Análisis integrado del beneficio / riesgo para las indicaciones aprobadas
  - 6.2.18.1** Contexto beneficio-riesgo - Necesidad Medica y alternativas importantes
  - 6.2.18.2** Evaluación del análisis beneficio - riesgo
- 6.2.19** Conclusiones y acciones
- 6.2.20** Apéndices

**6.3** Cuerpo del Documento. Deberá contener los siguientes elementos:

**6.3.1** Introducción: El titular del registro o Titular de Autorización de Comercialización (TAC) debe dar una breve introducción del producto que incluya la monografía y forma (s) farmacéutica (s), especificando fecha Internacional de primera autorización de comercialización (IBD), número del IPS y periodo de tiempo que cubre el informe; características del medicamento las que son el mecanismo de acción, clase terapéutica, dosis, vía de administración y forma farmacéutica; una breve descripción de la indicación aprobada y de la población; una breve descripción y explicación de cualquier información que no haya sido incluida en este informe.

**6.3.2** Situación mundial de la autorización de comercialización

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

	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL		VIGILANCIA	
	<b>GUIA DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACION DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD</b>			
	Código: IVC-VIG-GU003	Versión: 01	Fecha de Emisión: 15/04/2016	Página 4 de 13

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

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

### 6.3.3 Acciones tomadas por razones de seguridad durante el periodo del informe.

Esta sección debe incluir detalles de las acciones tomadas en relación con la seguridad del producto durante el período cubierto por el INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD, que tengan una influencia significativa en el perfil beneficio-riesgo aprobado para el producto o que tenga un impacto sobre la realización de un o varios ensayos clínicos específicos o en el programa de desarrollo clínico general, como por ejemplo:

#### Acciones relacionadas con investigación de medicamentos

- Negación de ensayo clínico por razones éticas o de seguridad
- Suspensión parcial o completa de ensayos clínicos o terminación temprana en ensayos clínicos en curso por hallazgos seguridad o falta de eficacia
- Retiro de producto en investigación o el comparador
- Negativa en la obtención de registro sanitario para la indicación evaluada, incluido retiro voluntario
- Actividades de manejo del Riesgo, incluyendo
  - Modificaciones al protocolo por motivo de seguridad o eficacia (por ejemplo, cambio de dosis, cambios en los criterios de inclusión / exclusión del estudio, intensificación de monitoreo al sujeto, limitación en la duración del ensayo);
  - Restricción en la población de estudio o indicaciones;
  - Cambios en el documento de consentimiento informado en relación con los problemas de seguridad;
  - Cambios de formulación;
  - Requisito especial de informes relacionados con la seguridad, solicitado por la agencia reguladora.
  - Emisión de una comunicación a los investigadores o profesionales de la salud

#### Acciones relacionadas con medicamentos comercializados:

- Denegación de autorización de comercialización, ya sea general o para una indicación específica, incluyendo los casos de desistimiento voluntario de la solicitud por parte del titular, señalando razones;
- Denegación de la renovación de la autorización sanitaria (especificando causa);
- Suspensión de la autorización de comercialización o retiro del mercado;
- Suspensión del suministro del medicamento por el titular de la autorización sanitaria;
- Actividades de Gestión del Riesgo, Incluyendo:
  - Restricciones significativas en la distribución o introducción de alguna medidas de minimización del riesgo;
  - Cambios en las indicaciones terapéutica o en las poblaciones a las cuales esta dirigido el medicamento;
  - Comunicación a los profesionales de la salud,
  - Nuevo requisito de estudio post-comercialización solicitado por la agencia reguladora.

### 6.3.4 Cambios a la información de referencia del producto.

Esta sección debe describir claramente los cambios realizados en la información de seguridad de referencia durante el periodo del reporte. Tales cambios podrían incluir información de nuevas contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, interacciones, sobredosis, hallazgos importantes de estudios clínicos en curso y terminados, y los hallazgos no clínicos significativos.

### 6.3.5 Exposición acumulada estimada y patrones de uso.

Se deberá proporcionar una estimación del tamaño y naturaleza de la población expuesta a nivel mundial al fármaco en el periodo que cubre el informe. Adicionalmente se deberá proporcionar información sobre la exposición

	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL		VIGILANCIA	
	<b>GUIA DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACION DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD</b>			
	Código: IVC-VIG-GU003	Versión: 01	Fecha de Emisión: 15/04/2016	Página 5 de 13

acumulada en los ensayos clínicos, y los datos de exposición acumulada y en el periodo del informe, relacionada con el uso pos-comercialización. Deberá contener una breve descripción del método utilizado para estimar los sujetos / pacientes expuestos, así como las limitaciones del mismo.

#### 6.3.5.1 Exposición estimada acumulada en ensayos clínicos

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

- Número acumulado de sujetos en ensayos clínicos en curso y terminados expuestos al producto medicinal en investigación, placebo y comparador. Se reconoce que para los productos más antiguos, los datos precisos no estén disponibles
- Exposición acumulada sujetos más detallada en los ensayos clínicos debe presentarse si está disponible, por ejemplo agrupados por edad, sexo y grupo étnico/racial.
- Diferencias importantes entre los ensayos de dosis, vías de administración, o poblaciones de pacientes se pueden describir en las tablas, en su caso, tablas separadas pueden ser consideradas.
- Si los ensayos clínicos han sido o están siendo realizados en poblaciones especiales (por ejemplo, las mujeres embarazadas, los pacientes con insuficiencia renal, hepática o insuficiencia cardiaca, o pacientes con polimorfismos genéticos pertinentes), estos datos de exposición deben proporcionarse, como información apropiada.
- Cuando hay diferencias sustanciales en la duración de la exposición entre los sujetos asignados al azar al producto en investigación o al comparador(s), o las diferencias en la duración de la exposición entre los ensayos clínicos, puede ser útil expresar la exposición en sujetos-tiempo (sujeto-días, -mes, o -años).
- Exposición de fármaco en investigación en voluntarios sanos podría ser menos relevante para el perfil de seguridad global, dependiendo del tipo de reacción adversa, en particular cuando los sujetos están expuestos a una dosis única. Estos datos pueden ser presentados por separado con una explicación apropiada.
- Si los eventos adversos graves (AAG) de los ensayos clínicos son presentados por indicación en las tabulaciones de resumen, la exposición del paciente debe también ser presentado por indicación, cuando esté disponibles.
- Para los ensayos individuales de particular importancia, las características demográficas deben proporcionarse por separado

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

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

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

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

Los datos deben presentarse de acuerdo a las siguientes categorías:

##### 1. Exposición general post-comercialización

Los datos deben presentarse por indicación, sexo, edad, dosis, forma farmacéutica, y región, cuando aplique, además se puede incluir dependiendo del producto, otras variables, tales como el número de vacunaciones, vías de administración, y la duración del tratamiento. Cuando hay patrones en los reportes que indican una posible señal de seguridad, se deben presentar los datos de exposición de los subgrupos correspondientes.

	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL		VIGILANCIA	
	<b>GUIA DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACION DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD</b>			
	Código: IVC-VIG-GU003	Versión: 01	Fecha de Emisión: 15/04/2016	Página 6 de 13

## 2. Uso post-comercialización en poblaciones especiales:

Cuando se haya usado en medicamento en poblaciones especiales, la información disponible sobre el número acumulado de pacientes expuestos y el método para calcularlo, deberán ser proporcionados. Las poblaciones que deben ser consideradas incluyen, entre otras a:

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

## 3. Otros usos post-comercialización:

Si el titular de la autorización de comercialización tiene conocimiento de patrones de uso del medicamento, considerando que es relevante para la interpretación de los datos de seguridad, se hará una breve descripción de estos usos. Ejemplos de patrones de uso pueden incluir, sobredosis, abuso, mal uso y usos fuera de las indicaciones aprobadas. El titular de la autorización de comercialización puede comentar si el uso por fuera de las indicaciones aprobadas está basado en guías clínicas, evidencia de ensayos clínicos, o ausencia de alternativas terapéuticas autorizadas disponibles para esta indicación. Si la información cuantitativa de su uso está disponible, ésta debe ser proporcionada.

### 6.3.6 Información sobre Eventos Adversos Serios

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

#### 6.3.6.1 Información de referencia

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

#### 6.3.6.2 Información del acumulado de los eventos adversos serios de los ensayos clínicos

Debe proporcionar antecedentes para el apéndice que proporciona una tabulación resumen acumulativo de reacciones adversas graves reportadas en los ensayos clínicos del titular de registro sanitario, desde el IBD a la DLP del PBRE actual. El Titular de autorización de comercialización debe explicar cualquier omisión de los datos (por ejemplo, datos de los ensayos clínicos pueden no estar disponibles para los productos comercializados desde hace muchos años). La tabulación(es) debe ser organizada por el Sistema de clasificación de órganos, para el fármaco en investigación, así como para el grupo comparador(es) (comparadores activos, placebo) utilizado en el programa de desarrollo clínico. Los datos pueden ser integrados en el programa. Alternativamente, cuando sea útil y factible, las tabulaciones de reacciones adversas serias pueden presentarse por ensayo, indicación, vía de administración, u otras variables. Esta sección no debe servir para proporcionar análisis o conclusiones basadas en los eventos adversos serios.

Los siguientes puntos deben ser considerados:

- En general, la tabulación de reacciones adversas serias de los ensayos clínicos debe incluir sólo aquellos términos que se utilizaron en la definición del caso como serio; no deben incluir eventos no serios.
- Cuando la terminología del Diccionario Médico para Actividades Reguladoras (MedDRA) se utiliza para la codificación de términos de eventos / reacciones adversas, el Término preferido (PT) y el sistema de clasificación de órganos se deben presentar en las tablas de resumen.
- Las tabulaciones deben incluir información de los ensayos clínicos ciegos y no ciegos. El patrocinado / titular de la autorización de la comercialización no deben desenmascarar los datos con la finalidad específica de preparación del informe periódico de seguridad.

	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL		VIGILANCIA	
	<b>GUIA DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACION DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD</b>			
	Código: IVC-VIG-GU003	Versión: 01	Fecha de Emisión: 15/04/2016	Página 7 de 13

### 6.3.6.3 Información de los eventos adversos graves desde la IBD (International Birth Date) hasta el DLP (Data lock Point)

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

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

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

### 6.3.7 Resumen de hallazgos relevantes de los ensayos clínicos durante el intervalo del informe

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

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

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

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

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

#### 6.3.7.1 Ensayos clínicos terminados

Se deben señalarlas evidencias de nuevas señales de seguridad provenientes de ensayos clínicos terminados

#### 6.3.7.2 Ensayos clínicos en curso

Se deben señalarlas evidencias de nuevas señales de seguridad provenientes de ensayos clínicos en proceso

#### 6.3.7.3 Estudio de seguimiento a largo plazo

Se deben señalarlas evidencias de nuevas señales de seguridad provenientes de ensayos clínicos y del seguimiento a largo plazo de sujetos en los ensayos clínicos.

	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL		VIGILANCIA	
	<b>GUIA DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACION DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD</b>			
	Código: IVC-VIG-GU003	Versión: 01	Fecha de Emisión: 15/04/2016	Página 8 de 13

#### 6.3.7.4 Estudios otro uso terapéutico del producto

Para otros usos terapéuticos del producto, también se debe aportar la información relevante de seguridad que proviene de estudios específicos (ej. Uso compasivo, uso específico en pacientes)

#### 6.3.7.5 Estudios de nueva información de seguridad relacionada con la combinación de terapias

En esta sección también se debe incluir la información relativa al uso del fármaco en terapias combinadas a dosis fijas, si el mismo también se ha aprobado para este uso o en régimen multidosis, si es necesario se puede incluir información relevante de seguridad para los componentes individuales de la combinación. La información a considerar en este punto puede venir de:

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

#### 6.3.8 Hallazgos de Estudios Observacionales (no intervencionales)

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

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

#### 6.3.9 Información de otros ensayos clínicos y otras fuentes

##### 6.3.9.1 Otros Ensayos Clínicos

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

##### 6.3.9.2 Errores de Medicación

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

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

#### 6.3.10 Datos no Clínicos

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

#### 6.3.11 Información publicada en literatura científica

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

#### 6.3.12 Otros informes periódicos

	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL		VIGILANCIA	
	<b>GUIA DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACION DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD</b>			
	Código: IVC-VIG-GU003	Versión: 01	Fecha de Emisión: 15/04/2016	Página 9 de 13

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

### 6.3.13 Falta de eficacia en ensayos clínicos controlados

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

### 6.3.14 Información de último momento

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

### 6.3.15 Revisión de Señales: Nuevas, en evaluación o cerradas

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

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

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

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

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

### 6.3.16 Evaluación de señales y riesgos

En esta sección el TAC debe suministrar información acerca de:

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

#### 6.3.16.1 Resumen de los aspectos de seguridad

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

	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL		VIGILANCIA	
	<b>GUIA DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACION DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD</b>			
	Código: IVC-VIG-GU003	Versión: 01	Fecha de Emisión: 15/04/2016	Página 10 de 13

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

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

### 6.3.16.2 Evaluación de Señales

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

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

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

- Señales refutadas y cerradas;
- Señales cerradas clasificadas como riesgos potenciales importantes;
- Señales cerradas clasificadas como riesgos identificados importantes;
- Señales cerradas clasificadas como riesgos potenciales no importantes;
- Señales cerradas clasificadas como riesgos identificados no importantes.

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

### 6.3.16.3 Evaluación de riesgos y de nueva información

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

La nueva información que surge en el periodo del informe, sobre un riesgo reconocido que no constituya una señal, se deberá tratar en esta sección (ejemplo: información que confirma un riesgo potencial como un riesgo identificado o información que conduce a una caracterización adicional de un riesgo ya conocido. La nueva información se puede organizar de la siguiente forma:

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

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

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

	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL		VIGILANCIA	
	<b>GUIA DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACION DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD</b>			
	Código: IVC-VIG-GU003	Versión: 01	Fecha de Emisión: 15/04/2016	Página 11 de 13

#### 6.3.16.4 Caracterización del riesgo

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

- Frecuencia;
- Número de casos (numerador), precisión de la estimación, teniendo en cuenta el origen de los datos;
- Grado de uso (denominador), expresado en número de pacientes o pacientes-tiempo, y precisión de la estimación;
- Estimación del riesgo relativo (precisión de la estimación);
- Estimación del riesgo absoluto (precisión de la estimación);
- Impacto en el paciente
- Impacto en la salud pública
- Características de los pacientes relacionados con el riesgo (edad, embarazo / lactancia, insuficiencia hepática/renal, comorbilidades, etc.);
- Dosis, vía de administración;
- Duración del tratamiento, periodo de riesgo;
- Prevención del riesgo (grado de predicción, posibilidad para controlar una reacción adversa parámetro de laboratorio);
- Reversibilidad;
- Mecanismo potencial de evidencia;
- Solidez de la evidencia e incertidumbre.

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

Para el caso de los informes realizado para un medicamento que tiene varias indicaciones, formulación o vías de administración, en los que existen diferencias significativas en los riesgos potenciales e identificados, se puede presentar la información teniendo en cuenta las siguientes consideraciones: riesgos relativos con la sustancia activa, riesgos relacionados a un formulación específica o vía de administración (incluir la exposición ocupacional), riesgos relativos a una población específica, y los riesgos asociados con el uso sin prescripción (para fármacos disponibles con prescripción o sin prescripción).

#### 6.3.16.5 Efectividad de la minimización del riesgo (si es aplicable)

En esta sección se debe resumir la información relevante de la efectividad y/o las limitaciones de las medidas de minimización de riesgos para los riesgos importantes identificados. Si es relevante dicha información se puede resumir por regiones.

#### 6.3.17 Evaluación del Beneficio

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

##### 6.3.17.1 Información basal Importante de eficacia / efectividad

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

##### 6.3.17.2 Nueva información identificada sobre eficacia y efectividad

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

##### 6.3.17.3 Caracterización de los Beneficios

	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL		VIGILANCIA	
	<b>GUIA DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACION DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD</b>			
	Código: IVC-VIG-GU003	Versión: 01	Fecha de Emisión: 15/04/2016	Página 12 de 13

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

### 6.3.18 Análisis integrado del beneficio / riesgo para las indicaciones aprobadas

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

#### 6.3.18.1 Contexto beneficio-riesgo - Necesidad Medica y alternativas importantes

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

#### 6.3.18.2 Evaluación del análisis beneficio - riesgo

Para los productos aprobados para más de una indicación, el perfil beneficio / riesgo debe ser evaluado y presentado en forma individual para cada indicación, si existen diferencias importantes entre poblaciones en una indicación, de ser posible la evaluación debe ser presentada por poblaciones.

La evaluación beneficio / riesgo debe tomar en cuenta los siguientes elementos:

- La información relevante sobre los riesgos y beneficios;
- El contexto de uso del medicamento (condición a ser tratada, prevenida o diagnosticada, su intensidad, gravedad y población a ser tratada)
- Con respecto al beneficio, se debe tener en cuenta su naturaleza, importancia clínica, duración y grado de generalización, así como también la evidencia de la eficacia en los pacientes que no responden a otras terapias o tratamientos alternativos.
- Con respecto al riesgo, considere su importancia clínica, por ejemplo: naturaleza de la toxicidad, gravedad, frecuencia, grado en el que se puede prevenir, grado en el que se puede prevenir, reversibilidad, impacto en los pacientes, usos fuera de las indicaciones aprobadas, nuevo uso o mal uso.
- La fuerza, debilidad e incertidumbre de la evidencia debe ser considerada en la evaluación beneficio / riesgo, describir como impacta la incertidumbre en la evaluación de los beneficios y riesgos.

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

### 6.3.19 Conclusiones y acciones

Esta sección deberá proporcionar un resumen de la nueva información que haya surgido durante el intervalo del informe y su implicancia en la evaluación beneficio / riesgo para cada indicación aprobada, así como también para cada sub-grupo, si es relevante. En TAC, deberá evaluar la necesidad de proponer nuevos cambios en la información e referencia del producto, en base a las evaluaciones realizadas.

Adicionalmente, se pueden incluir propuestas preliminares para optimizar y evaluar más a fondo la relación beneficio / riesgo, esto puede incluir propuestas de actividades de minimización del riesgo; esta información también puede ser utilizada para la preparación del plan de gestión de riesgos. Si es requerido por la normativa de los países, el TAC

	INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL		VIGILANCIA	
	<b>GUIA DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACION DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD</b>			
	Código: IVC-VIG-GU003	Versión: 01	Fecha de Emisión: 15/04/2016	Página 13 de 13

deberá proporcionar, en un apéndice, la información sobre los cambios finales, en curso o propuestas de cambios de la información nacional o local del producto autorizado.

### 6.3.20 Apéndices

El informe debe ir acompañada de los siguientes anexos:

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

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

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.

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

Fórmula Ejemplo:

No. De unidades vendidas = 14325.000  
 Presentación producto A = Tabletas de 10 mg.  
 Dosis diaria estimada = 10 mg

$$\text{Pacientes Expuestos} = \frac{14,325,000 \times (5 \text{ mg})}{10 \text{ mg}} = 7.162.500$$

No. de pacientes expuestos = 7.162.500