 <p>Ministerio de Salud Pública</p>	<p>Dirección General de Salud</p> <p>Departamento de Medicamentos</p> <p>Unidad Farmacovigilancia</p> <p>Instructivo para la elaboración del Plan de Gestión de Riesgo</p>	<p>IN-13221-026</p> <p>Versión 3</p>
		<p>Página 1 de 14</p>

Instructivo para la elaboración del Plan de Gestión de Riesgo (PGR)

<p>1. Objetivo</p> <p>□ Establecer la información que debe contener cada ítem del FO-13221-022 Lista de Verificación para Plan de Gestión de Riesgo Farmacovigilancia Vers.2.</p>
<p>2. Responsabilidades</p> <p>Laboratorio Titular de Registro – Responsable de la presentación del PGR</p> <p>Unidad de Farmacovigilancia - Departamento de Medicamentos - Responsables de la evaluación y emisión de informes.</p>
<p>3. Descripción de la Actividad</p> <p>1. Elaboración del PGR</p> <p>El Laboratorio Responsable (LR) debe elaborar el PGR en base a la información solicitada en la FO-13221-022 Lista de Verificación para Plan de Gestión de Riesgo farmacovigilancia. La misma sirve como una guía o índice sobre el contenido mínimo que debe poseer el PGR.</p> <p>2. Contenido del PGR</p> <p>2.1. Generalidades del Medicamento</p> <p>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:</p> <p>Información sobre el principio activo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Principio activo(s) • Grupo fármaco-terapéutica (código ATC) • Nombre del Titular de Registro • Fecha y país de la primera autorización en el mundo • Fecha y país del primer lanzamiento en el mundo • Número de medicamentos a los cuales les aplica este PGR • Información administrativa del PGR • Fecha de cierre del PGR • Fecha de envío y número de versión • Lista de todas las partes y módulos del PGR con fecha y versión • Nombre comercial • Breve descripción del medicamento

- Clase química
- Resumen de su mecanismo de acción
- Información sobre su composición y origen(es)
- Indicaciones:
Actual propuesta (si es aplicable)
- Dosificación:
Actual propuesta (si es aplicable)
- Forma farmacéutica y dosis:
Actual propuesta (si es aplicable)

2.2 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. Debe presentarse un resumen de los riesgos importantes de seguridad y de la información faltante. También deben puntualizar las poblaciones con riesgo potencial 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.


Las especificaciones de seguridad serán las bases del plan de farmacovigilancia y del plan de minimización de riesgos.

Las mismas 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 clínica**
- 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 de la naturaleza del medicamento, como por ejemplo:

- Aspectos de calidad relevantes que influyan la seguridad y eficacia
- El deshecho del medicamento si tiene riesgo particular de sustancias remanentes
- Formas farmacéuticas innovadoras
- Uso de dispositivos médicos.

	Dirección General de Salud Departamento de Medicamentos Unidad Farmacovigilancia	IN-13221-026 Versión 3
		Página 3 de 14

Epidemiología de la indicación o indicaciones 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 informar 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.

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

Especificaciones de seguridad no clínicas

Debe incluir un resumen de la seguridad no clínica, es decir estudios preclínicos en animales y celular, conteniendo:

- Toxicidad
- Farmacología general
- Interacción de fármacos
- Otros datos relevantes

La calidad de la especialidad farmacéutica también es relevante para la seguridad.

También es importante en el caso de medicamentos que podrán ser utilizados por mujeres en edad fértil, incluir información sobre toxicidad en la reproducción, el desarrollo embrionario.


Exposición en ensayos clínicos

Se deben detallar los datos obtenidos en los ensayos clínicos. Los datos pueden ser presentados como tablas o 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 expuestos al medicamento (paciente-años, paciente-meses). Se debe estratificar por categorías relevantes y también por tipo de ensayo.

Se debe incluir información sobre 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+.

Cuando el PGR es presentado para una nueva indicación, el dato de ensayo clínico específico para la misma deberá ser presentado separadamente al comienzo del módulo como también incluido en las tablas resúmenes sobre la nueva indicación.

	Dirección General de Salud Departamento de Medicamentos Unidad Farmacovigilancia	IN-13221-026 Versión 3
		Página 4 de 14

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 implicancias de la seguridad de un medicamento en el mercado de alguna de estas poblaciones sin investigación o limitadas deben ser explícitamente discutidas.

Debido a las limitaciones de las bases de datos en relación a la detección de reacciones adversas, en cuanto a número de pacientes estudiados, exposición acumulada (ej. toxicidad en órgano específico) y uso a largo plazo (ej. 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):

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. Se debe discutir el efecto acumulado de múltiples insuficiencias orgánicas u otros tratamientos farmacológicos concomitantes. También se debe considerar la necesidad de realizar algún estudio de laboratorio de rutina previo al uso del medicamento. También deben considerarse aquellas reacciones adversas de especial relevancia en esta población.


Mujeres embarazadas o en período de lactancia

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 debe ser informado. Para los medicamentos contraindicados en el embarazo, se debe incluir un análisis de las razones por las cuales se deben seguir medidas anticonceptivas.

Incluir experiencia de uso en pacientes con enfermedades con patologías de diferente severidad, así como pacientes con polimorfismo genético conocido como relevante.

Se debe explorar si el uso en pacientes con un genotipo diferente o desconocido puede constituir un problema de seguridad.

Si un polimorfismo genético de potencial riesgo ha sido identificado pero no totalmente estudiado 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.

	Dirección General de Salud Departamento de Medicamentos Unidad Farmacovigilancia Instructivo para la elaboración del Plan de Gestión de Riesgo	IN-13221-026 Versión 3
		Página 5 de 14

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. 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 ende diferente perfil beneficio-riesgo; por lo tanto hay que hacer recomendaciones para estas etnias.

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

Experiencia pos-autorización

El objetivo de este módulo es brindar información sobre el número de pacientes expuestos en el periodo post autorización; cómo ha sido usado el medicamento en la práctica, si es de acuerdo a su uso autorizado u off label. 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 Titular de Registro 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 post autorización sin estudios

Una vez obtenida la comercialización del medicamento, el Titular de Registro se debe proveer del dato acumulado de los pacientes expuestos post autorización. 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 que ocurre 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 está 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. Si el fármaco se usa en distintas indicaciones con diferentes esquemas de dosificación u

	Dirección General de Salud Departamento de Medicamentos Unidad Farmacovigilancia	IN-13221-026 Versión 3
	Instructivo para la elaboración del Plan de Gestión de Riesgo	Página 6 de 14

otros factores adecuados para la estratificación, el Titular de Registro debe considerar proporcionar estos datos. En los estudios de utilización, si se han realizado, se deben proporcionar los resultados como reflejo del uso real.

Poblaciones no estudiadas en ensayos clínicos post autorización

Cuando no existen datos o son limitados, sobre la exposición durante la post autorización 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 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 off-label post-comercialización

La actualización de las especificaciones de seguridad post autorización, debe incluir el uso fuera de etiqueta o también llamado off-label; por ejemplo, el uso destinado para un objetivo médico el cual no está 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.

Estudios epidemiológicos de exposición

El Titular de Registro debe brindar una lista de los estudios epidemiológicos que se estén realizando o hayan sido realizados para elucidar temas como: seguridad o eficacia, estudios de utilización o medias de minimización de riesgos. Esta lista debe incluir los estudios que se estén llevando a cabo por el Titular de Registro o estudios del producto que realice por un tercero. 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, tiempo y estado del estudio (completo o en curso). Si el estudio ha sido publicado, se debe incluir la referencia y una sinopsis del mismo.

Requerimientos adicionales sobre las especificaciones de seguridad

Se incluyen 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 Titular de Registro 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

	Dirección General de Salud Departamento de Medicamentos Unidad Farmacovigilancia	IN-13221-026 Versión 3
		Página 7 de 14

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 adulterar.

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, que deberían ser prevenidos y disminuidos.

Se los clasifica en 4 categorías:

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

El Titular de Registro 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 de administración, 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 producto por igual vía. 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 debe considerar la prevención accidental o no intencionada de ingestión en los niños.

El Titular de Registro 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.

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

	Dirección General de Salud Departamento de Medicamentos Unidad Farmacovigilancia	IN-13221-026 Versión 3
		Página 8 de 14

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 el desarrollo clínico y la experiencia pos autorización

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, 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:

- Frecuencia;
- Impacto en la salud pública (severidad y seriedad/reversibilidad/resultados);
- Impacto sobre los pacientes individuales (efecto sobre la calidad de vida);
- Factores de riesgo (del paciente, dosis, periodos, factores sinérgicos y aditivos);
- 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);
- 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:

- Riesgos relacionados con la sustancia activa.
- Riesgos relacionados con la formulación o vía de administración específica.
- Riesgos relacionados con una población diana específica.
- Riesgos asociados a la 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 cree 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.

Requerimientos adicionales de la autoridad regulatoria para la especificación de seguridad

Se incluirán aquellas evaluaciones adicionales que el Ministerio de Salud solicite de acuerdo al producto y a la población diana.

Resumen de los problemas de seguridad

	Dirección General de Salud Departamento de Medicamentos Unidad Farmacovigilancia	IN-13221-026 Versión 3
		Página 10 de 14

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

- Riesgos identificados importantes;
- Riesgos potenciales importantes; o
- Riesgos de información faltante importantes.

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

- Relacionados al principio activo
- Relacionados a una formulación o vía de administración específica
- Relacionados a una población diana
- Riesgos asociados a un cambio de estado al de no- prescripción.

2.3 Plan de Farmacovigilancia

La farmacovigilancia de rutina es la recolección permanente y la vigilancia de la seguridad postcomercialización: 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:

- Difícil distinguir el efecto del fármaco de la incidencia “habitual”.
- 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 Titular de Registro plantea la identificación y/o caracterización de los riesgos identificados en las especificaciones de seguridad.


Es por eso que el LR Titular de Registro debe proveer un plan estructurado para:

- Identificar los nuevos problemas de seguridad.
- Mayor caracterización de los problemas conocidos de seguridad, incluyendo la elucidación de los factores de riesgo.
- Investigar si un problema potencial de seguridad es real o no.
- Definir la importancia de 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.

Las actividades de Farmacovigilancia pueden dividirse entre rutinarias y adicionales. Para cada problema

	Dirección General de Salud Departamento de Medicamentos Unidad Farmacovigilancia Instructivo para la elaboración del Plan de Gestión de Riesgo	IN-13221-026 Versión 3
		Página 11 de 14

de seguridad se deben planear las actividades de farmacovigilancia, de modo 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.

En las Ordenanzas Nº 798/2014, Nº 675/2014 y 292/2018 del Ministerio de Salud Pública, quedan definidas las diferentes modalidades de vigilancia: espontánea, activa y adicional, asignadas a los medicamentos comercializados en el país por las autoridades ministeriales, en acuerdo con los Laboratorios Titulares de Registro de Medicamentos.

Actividades de farmacovigilancia de rutina

La farmacovigilancia de rutina se ajusta a lo establecido en la Ordenanza Nº 798/2014 Ministerio de Salud Pública.

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.

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 cómo el riesgo varía con diferentes dosis y duración de la exposición; identificar los factores de riesgo o evaluar su asociación causal.

Para información faltante, el objetivo simplemente puede ser investigar la posibilidad de un 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.

Se incluirán todos los estudios de seguridad postautorización los cuales son iniciados, desarrollados o financiados por Titular de Registro, voluntariamente o por obligaciones establecidas por las autoridades competentes.

2.4 Situaciones particulares de estudios de seguridad post autorización

Estudios para medir la efectividad del plan de minimización de riesgos

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

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 la efectividad de las actividades de minimización de los riesgos y sobre la población diana. Estos estudios no involucran la licencia del medicamento y pueden ser agregados en las actualizaciones del PGR.

Estudios conjuntos

Este tipo de estudios pueden ser necesarios cuando hay un número limitado de pacientes, como ocurre en afectados por enfermedades raras o, cuando las reacciones adversas son raras, quedando a consideración de la autoridad regulatoria.

Registros

Estos estudios comprenden un sistema de registro organizado que usa métodos observacionales para recolectar datos 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).

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:

- Problema de seguridad;
- Acción propuesta(s);
- Objetivos individuales de la acción propuesta(s)

Para cada acción:

- Detalles de la acción individual
- Pasos
- Hitos o resultados (incluyendo fechas esperadas)

Los Titulares de Registro 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.

2.5 Medidas de minimización de riesgos

En base a las especificaciones de seguridad, el Titular de Registro 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 de la severidad del riesgo, la indicación, la forma farmacéutica y la población diana. 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:

- Una sustancia activa que tiene ambos estatus legales, con prescripción y sin prescripción
- 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
- Sustancia activa en la que el mayor riesgo difiere de acuerdo a la población diana

Minimización rutinaria de riesgos

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

- El resumen de las características del producto o ficha técnica, dirigida a los profesionales de la salud
- Etiquetado (en el envase y en la etiqueta primaria)
- Prospecto inserto en el envase y dirigido al paciente
- Tamaño del envase(s)*
- El estado legal del medicamento **

* 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.

** 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.

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.

Las herramientas de minimización de riesgo adicionales se basan en la comunicación, aumentando la información en el resumen de las características del producto 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.

2.6 Resumen del plan de gestión de riesgos

El PGR debe contener un resumen completo de las actividades y objetivos, de farmacovigilancia y de minimización de riesgos para cada problema de seguridad.

Es importante presentar el desarrollo temporal que plantea la actividad.

Presentación del PGR

El Departamento de Medicamentos solicita al Laboratorio Titular de Registro la presentación del PGR en base a los criterios establecidos en el Decreto N° 38/2015 y la Ordenanza 292/2018. El mismo debe ser presentado en idioma español y contener información de nuestro país.

Evaluación del PGR

La Unidad de Farmacovigilancia realizará la evaluación del PGR. El Laboratorio Titular de Registro será notificado, a través del Sector Evaluación del Departamento de Medicamentos, sobre el informe elaborado por la Unidad el cual incluirá la lista de verificación de formato y las conclusiones generales.

Lista de verificación para la evaluación de formato de PGR (1)

Sección del PGR	Si	No	No aplica
Portada	-	-	-
Tabla de contenidos	-	-	-
Especificaciones de seguridad	-	-	-
Plan de Farmacovigilancia	-	-	-
Plan de minimización de riesgos	-	-	-
Resumen de PGR	-	-	-
Anexos	-	-	-

La tabla contendrá un ✓ en la celda que corresponda y en caso de que se marque “No”, se incluirá un * en donde se describa la información faltante.

Conclusiones generales sobre el PGR (1)

Una vez finalizada la evaluación el evaluador concluye que:

<El PGR es aceptable>

<El PGR es aceptable con modificaciones menores requeridas para la próxima actualización>

<El PGR podría ser aceptable siempre que se presente una actualización del documento con las modificaciones solicitadas>

<El PGR no es aceptable>