



Agencia Nacional  
de **Regulación, Control  
y Vigilancia Sanitaria**

## ***INSTRUCTIVO EXTERNO***

### ***ELABORACIÓN DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD IPS (PSUR) / INFORMES PERIÓDICOS DE EVALUACIÓN BENEFICIO - RIESGO (PBRER)***


(Versión 3.0)

***Coordinación Técnica de Vigilancia y Control Posterior  
Dirección Técnica de Farmacovigilancia, Tecnovigilancia y  
Vigilancia de productos sanitarios***

***Enero, 2018***

## CONTENIDO

1. OBJETIVO.....	4
2. CONSIDERACIONES GENERALES .....	4
3. DEFINICIONES.....	5
4. INSTRUCCIONES .....	10
5. ANEXOS .....	12

 <p>Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria</p>	<b>ELABORACIÓN DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD IPS (PSUR)/ INFORMES PERIÓDICOS DE EVALUACIÓN DE BENEFICIO – RIESGO (PBRER)</b>	CODIGO	IE-B.5.1.8-MG-02
		VERSIÓN	3.0
		Página 4 de 12	

## 1. OBJETIVO

Establecer de forma clara y precisa el procedimiento para la elaboración de los Informes Periódicos de Seguridad IPS (PSUR) / Informes Periódicos de Evaluación de Beneficio/Riesgo – (PBRER), con la finalidad de agilizar y optimizar la entrega de dichos informes.

## 2. CONSIDERACIONES GENERALES

- a. De acuerdo a la Ley Orgánica de Salud, Ley 67 (Registro Oficial Suplemento 423, 22-XII-2006), se establece:

*“Art. 157.- La autoridad sanitaria nacional garantizará la calidad de los medicamentos en general y desarrollará programas de fármaco vigilancia y estudios de utilización de medicamentos, entre otros, para precautelar la seguridad de su uso y consumo (...)”*


- b. De acuerdo a la Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para el funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV), Resolución 20 (Registro Oficial 856, 06-X-2016) establece:

*“Art. 25.- Los Laboratorios Farmacéuticos, Casas de Representación y Distribuidoras Farmacéuticas que fabriquen, importen y exporten medicamentos en general, medicamentos biológicos, medicamentos que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización y productos naturales procesados de uso medicinal, deben implementar una Unidad de Farmacovigilancia (...) 2. Notificar cualquier modificación de su relación beneficio-riesgo; 3. Presentar informes periódicos de seguridad de manera obligatoria semestralmente, lo cual permitirá rectificar o ratificar sus indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y obtener información relevante sobre la seguridad y eficacia terapéutica del producto. Cuando se detecte alguna respuesta negativa que exceda los límites de seguridad establecidos, deberá reportarse de inmediato al CNFV.”;*

*“Art. 26.- Es obligación de los Titulares de Registro Sanitario (...): 3. Presentar informes periódicos de seguridad de manera obligatoria semestralmente, lo cual permitirá rectificar o ratificar sus indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y obtener información relevante sobre la seguridad y eficacia terapéutica del producto. Cuando se detecte alguna respuesta negativa que exceda los límites de seguridad establecidos, deberá reportarse de inmediato al CNFV. 4. Los titulares de registro sanitario, deberán ejecutar las modificaciones en la ficha técnica, el etiquetado y el prospecto o inserto que la ARCSA indique.”*

- c. De acuerdo al Reglamento Sustitutivo de Registro Sanitario para medicamentos en general, Acuerdo Ministerial 586 (Suplemento del Registro Oficial 335, 07-XII-2010), se dispone la obligatoriedad de enviar semestralmente, o antes si el caso lo amerita, a través del representante en el Ecuador, los resultados de los programas de farmacovigilancia de la casa matriz, que se realicen en los tres próximos años a partir de la concesión del registro sanitario del producto. Cuando se detecte alguna respuesta negativa que exceda los límites de seguridad establecidos, la información deberá reportarse de inmediato a las autoridades de salud correspondientes.



 <p>Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria</p>	<b>ELABORACIÓN DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD IPS (PSUR)/ INFORMES PERIÓDICOS DE EVALUACIÓN DE BENEFICIO – RIESGO (PBRER)</b>	CODIGO	IE-B.5.1.8-MG-02
		VERSIÓN	3.0
		Página 5 de 12	


- d. La normativa de referencia del presente Instructivo es la Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano - ICH E2C.
- e. El Resumen Ejecutivo deberá presentarse en idioma castellano y el Informe Periódico de Seguridad IPS (PSUR) / Informe Periódico de Evaluación de Beneficio/Riesgo – (PBRER) podrá presentarse en idioma castellano o inglés.
- f. El titular del registro sanitario debe elaborar un Informe Periódico de Seguridad IPS (PSUR)/(PBRER) para todos los productos farmacéuticos que contengan el mismo principio activo, que incluya la información de todas las indicaciones autorizadas, vías de administración, formas de presentación y regímenes de dosificación para el principio activo, con una sola fecha de cierre de la información. Para lo cual es necesario que en el informe periódico de seguridad se coloque la información separada por indicación, vía de administración, forma de presentación, régimen de dosificación o población (ejemplo: niños vs adultos).  
En casos excepcionales, por ejemplo cuando el principio activo sea utilizado en dos formulaciones, una para administración sistémica y otra administración tópica con indicaciones completamente diferentes, el informe periódico de seguridad deberá emitirse individualmente.  
En el caso de combinaciones de sustancias activas, que se comercialicen también por separado, deberá realizarse un Informe Periódico de Seguridad por la combinación fija.
- g. La ARCSA puede solicitar el Informe Periódico de seguridad IPS (PSUR)/(PBRER) a cualquier medicamento con Registro Sanitario vigente en Ecuador cuando se generen alertas o medidas sanitarias en la ARCSA 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 o donde se informe de la modificación de la información de seguridad y de restricciones del uso del producto en poblaciones especiales.

### 3. DEFINICIONES

Para la aplicación del presente instructivo se utilizarán las siguientes definiciones:

- **Balance o Relación beneficio-riesgo.** Refleja la relación entre el beneficio y el riesgo que presenta el uso de un medicamento. Sirve para expresar un juicio sobre la función del medicamento en la práctica médica, basado en datos sobre su eficacia y seguridad y en consideraciones sobre su posible uso indebido, la gravedad y el pronóstico de la enfermedad; el concepto puede aplicarse a un solo medicamento o a las comparaciones entre dos o más medicamentos empleados para una misma indicación.
- **Base de datos de Farmacovigilancia.** Base de datos que permite registrar notificaciones de sospechas de reacciones adversas, una vez evaluadas y codificadas; y, generar alertas o señales. La base de datos de farmacovigilancia estará a cargo del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).
- **Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC).** Sistema de codificación de los fármacos y medicamentos, según su efecto farmacológico, sus indicaciones terapéuticas y su estructura química.



 <p>Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria</p>	<b>ELABORACIÓN DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD IPS (PSUR)/ INFORMES PERIÓDICOS DE EVALUACIÓN DE BENEFICIO – RIESGO (PBRER)</b>	CODIGO	IE-B.5.1.8-MG-02
		VERSIÓN	3.0
		Página 6 de 12	


- **Confidencialidad.** Respeto del secreto de la identidad de la persona para la que se ha notificado una sospecha de reacción adversa al Centro Nacional de Farmacovigilancia y que se extiende a toda la información de carácter personal o médico. De forma similar, se mantendrá la confidencialidad de la información personal relativa a los profesionales notificadores.
- **Dosis diaria definida (DDD):** Unidad técnica de medida arbitrariamente asignada a un medicamento para fines de estudios comparativos de utilización. La unidad representa la cantidad promedio utilizada por día para la indicación principal del medicamento.
- **Efectividad:** Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en las condiciones de la práctica habitual, sobre una población determinada.
- **Efecto placebo.** Resultado de la aplicación o la administración de un placebo. Puede ser beneficioso o adverso. El efecto placebo también forma parte del efecto global de un medicamento activo y por extensión de cualquier intervención médica atribuido a éste.
- **Efecto secundario.** Efecto que no surge como consecuencia de la acción farmacológica primaria de un medicamento, sino que constituye una consecuencia eventual de esta acción; por ejemplo, la diarrea asociada con la alteración del equilibrio de la flora bacteriana normal que es producto de un tratamiento antibiótico.
- **Eficacia.** Grado en que determinada intervención origina un resultado beneficioso en ciertas condiciones, medido en el contexto de un ensayo clínico controlado.
- **Error de medicación o error médico (EM).** Evento prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a la utilización inapropiada de los medicamentos en general, medicamentos biológicos, medicamentos que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización y productos naturales procesados de uso medicinal cuando se encuentran bajo el control de los profesionales de la salud o del paciente o de quien los usa. Estos errores pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, procedimientos o con los sistemas. Incluyen los fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización de los medicamentos en general, medicamento que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización, medicamentos biológicos y productos naturales procesados de uso medicinal.
- **Evento Adverso (EA):** llamado también acontecimiento adverso, todo episodio médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento en general, medicamento biológico, medicamento que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización y productos naturales procesados de uso medicinal, pero que no tiene relación causal necesaria con el tratamiento.

Aunque se observa coincidencia en el tiempo, no se sospecha que exista relación causal. De acuerdo a su intensidad o gravedad pueden ser graves y no graves.

En base a su aparición pueden ser:





 <p>Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria</p>	<b>ELABORACIÓN DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD IPS (PSUR)/ INFORMES PERIÓDICOS DE EVALUACIÓN DE BENEFICIO – RIESGO (PBRER)</b>	CODIGO	IE-B.5.1.8-MG-02
		VERSIÓN	3.0
		Página <b>8</b> de <b>12</b>	

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


- **Incidencia.** Término mediante el cual que se designan distintas medidas para cuantificar la dinámica de un acontecimiento en un grupo de sujetos durante un período definido.
- **Indicación.** Los usos a los cuales se destinan un producto (medicamento, dispositivo médico, suplemento alimentario, etc.) después que se ha probado científicamente que su empleo para una finalidad determinada es efectivo y seguro. Es decir, que dicho uso se justifica en términos de la relación beneficio/riesgo que el producto proporciona en la prevención, diagnóstico, tratamiento, alivio o cura de una enfermedad o condición. Las indicaciones se incluyen en la rotulación del producto cuando ellas han sido aprobadas por la autoridad sanitaria.
- **Medicamento nuevo.-** Para fines de obtención de registro sanitario, se entenderá como medicamento nuevo aquel cuyo principio activo ingresa por primera vez al país. Incluye nuevas asociaciones, nuevas indicaciones, nuevas vías de administración y/o posología o cambios de concentración fuera de los rangos usuales del o los principios activos.
- **Medicamento homeopático.** Es el preparado farmacéutico obtenido por técnicas homeopáticas, conforme a las reglas descritas en las farmacopeas oficiales aceptadas en el país, con el objeto de prevenir la enfermedad, aliviar, curar, tratar y rehabilitar a un paciente. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado. Deben ser prescritos por profesionales autorizados para el efecto y dispensados o expendidos en lugares autorizados para el efecto.
- **Reacción Adversa a los Medicamentos (RAM).** Respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce a la dosis utilizada normalmente en los seres humanos.

Pueden distinguirse en base a su intensidad en graves y no graves; entre las no graves tenemos las leves y las moderadas:

- a. **Leve:** Manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica o que no justifican suspender el tratamiento.
- b. **Moderada:** Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata para la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas o la suspensión de tratamiento.
- c. **Grave:** También conocidas como severas, son las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial,





 <p>Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria</p>	<b>ELABORACIÓN DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD IPS (PSUR)/ INFORMES PERIÓDICOS DE EVALUACIÓN DE BENEFICIO – RIESGO (PBRER)</b>	CODIGO	IE-B.5.1.8-MG-02
		VERSIÓN	3.0
		Página 9 de 12	

requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.


- **Reacción Adversa Grave Inesperada (RAGI).** Terminología utilizada únicamente en ensayos clínicos. Respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada y que se produce a la dosis utilizada normalmente en los seres humanos, que resulta grave o severa y produce la muerte, amenaza la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requiere hospitalización o prolonga el tiempo de hospitalización, produce anomalías congénitas o procesos malignos; además es inesperada o no listada es decir, que no ha sido previamente observada ni reportada.
- **Registro sanitario.-** Es la certificación otorgada por la autoridad sanitaria nacional, para la importación, exportación y comercialización de los productos de uso y consumo humano señalados en el artículo 137 de esta Ley Orgánica de Salud. Dicha certificación es otorgada cuando se cumpla con los requisitos de calidad, seguridad, eficacia y aptitud para consumir y usar dichos productos cumpliendo los trámites establecidos en la Ley Orgánica de Salud y sus reglamentos.

Para fines del presente instructivo se utilizará indistintamente los términos “registro sanitario” o “autorización de la comercialización”.

- **Riesgo.** Función de la probabilidad de un efecto nocivo para la salud y de la gravedad de dicho efecto, como consecuencia de un peligro o peligros presentes en los medicamentos.
- **Seguridad.** Característica de un medicamento que puede usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad de un medicamento es, por lo tanto, una característica relativa, y en farmacología clínica su medición es problemática por la falta de definiciones operativas y por razones éticas y legales.
- **Señal.** Información comunicada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento cuando previamente se desconocía esta relación o estaba documentada en forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una alerta, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información. Una vez confirmada y validada la señal se conocerá como Alerta.
- **Titular del registro sanitario:** Es la persona natural o jurídica a cuyo nombre es emitido el certificado de registro sanitario, y es el responsable jurídica y técnicamente de la calidad del producto en el país.
- **Usuario.-** Para la aplicación del presente instructivo se entenderá por usuario al titular del registro sanitario del medicamento (regulado) y al profesional responsable de farmacovigilancia de los establecimientos farmacéuticos.
- **Verificación.** Procedimientos necesarios en Farmacovigilancia para asegurar que los datos contenidos en la notificación final coincidan con las observaciones originales.





 <p>Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria</p>	<b>ELABORACIÓN DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD IPS (PSUR)/ INFORMES PERIÓDICOS DE EVALUACIÓN DE BENEFICIO – RIESGO (PBRER)</b>	CODIGO	IE-B.5.1.8-MG-02
		VERSIÓN	3.0
		Página <b>10</b> de <b>12</b>	

Estos procedimientos pueden aplicarse a la historia clínica, a los datos del formulario individual, listados, tablas y análisis estadísticos.

- **WHO–ART** (The WHO *Adverse reaction terminology*). Diccionario de reacciones adversas de la OMS que contiene la terminología para codificar la información clínica relacionada con los medicamentos.

#### 4. INSTRUCCIONES

El titular del registro sanitario deberá ingresar una solicitud mediante oficio en las Coordinaciones Zonales o Planta Central de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, indicando el nombre del medicamento, concentración, forma farmacéutica y el período que cubre el IPS (PSUR) / (PBRER). (**Ver Anexo Nro. 1**)

Al oficio deberá adjuntar un CD que contenga los siguientes documentos en formato digital - PDF:

- a. Resumen ejecutivo del IPS (PSUR) / (PBRER);
- b. El archivo del IPS (PSUR) / (PBRER) completo.

##### 4.1. PERIODICIDAD

La periodicidad para entregar el Informe Periódico de Seguridad dependerá de factores tales como: fecha de emisión del registro sanitario, el tiempo que el medicamento ha estado en el mercado y el extenso conocimiento del perfil de beneficio/riesgo del medicamento.

##### Periodicidad estándar:

El titular del registro sanitario debe presentar los informes (PSUR)/(PBRER) de acuerdo a la siguiente periodicidad:


- a. Semestralmente durante los tres primeros años de comercialización;
- b. Anualmente el cuarto y quinto año de comercialización;
- c. A partir del 6 año de comercialización se podrá presentar los IPS (PSUR)/(PBRER) cada cinco años.

La periodicidad se tomará en cuenta a partir de la fecha en que se emitió el registro sanitario en el Ecuador o partir de la fecha de Nacimiento Internacional (IBD, por sus siglas en inglés) del producto que contenga el principio activo.

Cuando se elabore el Informe Periódico de Seguridad para un producto con una combinación fija de principios activos, la periodicidad deberá basarse en la fecha en que se emitió el registro sanitario en el Ecuador o partir de la IBD del producto que contenga la combinación fija de los principios activos.

En el caso de los medicamentos nuevos, el informe periódico de seguridad deberá iniciar con la periodicidad descrita en el Acuerdo Ministerial 586, Reglamento Sustitutivo de Registro Sanitario para medicamentos en general (Registro Oficial Suplemento 335, 07-XII-2010).



 <p>Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria</p>	<b>ELABORACIÓN DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD IPS (PSUR)/ INFORMES PERIÓDICOS DE EVALUACIÓN DE BENEFICIO – RIESGO (PBRER)</b>	CODIGO	IE-B.5.1.8-MG-02
		VERSIÓN	3.0
		Página <b>11</b> de <b>12</b>	

Para los IPS (PSUR)/(PBRER) que cubran el intervalo de 6 a 12 meses deberán ser emitidos dentro del término de 70 días posteriores a la fecha cierre de la información. Para aquellos IPS (PSUR)/(PBRER) que cubran el periodo mayor a 12 meses deberán ser emitidos dentro del término de 90 días posteriores a la fecha cierre de la información. Cada IPS (PSUR)/(PBRER) debe cubrir el periodo de tiempo desde el último informe.

El IPS (PSUR)/(PBRER) se entregará durante el tiempo que el producto se encuentre en el mercado, si el medicamento sale del mercado, el titular del registro sanitario debe notificar a la ARCSA para proceder a registrarlo en la base de datos respectiva.

Los tiempos establecidos en el presente instructivo aplican para: medicamentos en general y medicamentos biológicos.

#### Periodicidad en casos especiales:

En caso de presentarse riesgos potenciales, alertas sanitarias o fallas en la calidad del producto, la ARCSA podrá solicitar al titular del registro sanitario el Informe Periódico de Seguridad, el mismo que deberá presentarse en el plazo máximo de 70 días.

#### **4.2. SELECCIÓN E INCLUSIÓN DE DATOS**


Las fuentes de información de reacciones adversas ocurridas con el medicamento incluyen:

- a. Notificación espontánea;
- b. Información obtenida a través del Centro Nacional de Enlace del Ministerio de Salud Pública;
- c. Publicaciones científicas de casos, estudios farmacológicos y toxicológicos, estudios fármaco-epidemiológicos, descritas en la literatura biomédica;
- d. Hallazgos relacionados con la fabricación, uso incorrecto o abuso, conservación, distribución, venta, prescripción, dispensación, y uso de los medicamentos en general, medicamentos biológicos, medicamentos que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización y productos naturales procesados de uso medicinal descritos;
- e. Estudios observacionales en poblaciones: estudios de cohorte o de casos y controles;
- f. Estudios experimentales: ensayos clínicos;
- g. Información procedente de otras autoridades sanitarias y organismos sanitarios internacionales;
- h. Cualquier otra fuente de información que pueda contribuir con datos confiables sobre los riesgos asociados al uso y consumo de los medicamentos y productos naturales procesados de uso medicinal descritos en la presente normativa.

#### **4.3. CONTROL DE CALIDAD**

El profesional responsable de farmacovigilancia de los establecimientos farmacéuticos o el titular del registro sanitario, según sea el caso, será el responsable de elaborar el Informe Periódico de Seguridad, debe asegurarse que existan procedimientos para controlar que los datos presentados en estos reportes sean exactos y completos, de acuerdo a los lineamientos establecidos en Guía del Usuario. **(Ver Anexo 2)**



 <p>Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria</p>	<b>ELABORACIÓN DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD IPS (PSUR)/ INFORMES PERIÓDICOS DE EVALUACIÓN DE BENEFICIO – RIESGO (PBRER)</b>	CODIGO	IE-B.5.1.8-MG-02
		VERSIÓN	3.0
		Página <b>12</b> de <b>12</b>	

#### 4.4. PROCEDIMIENTO

Una vez recibido el IPS (PSUR)/(PBRER) por parte del titular del registro sanitario, la ARCSA remitirá el acuse de recibido de la información a través de correo electrónico y procederá a ingresarla en la base de datos de seguridad de medicamentos.

En el término de sesenta (60) días la ARCSA realizará la validación técnica de la información y emitirá al titular del registro sanitario la respuesta de aceptación u objeciones sobre la información recibida.

En caso de presentarse objeciones la ARCSA indicará mediante oficio, a través del Sistema de Gestión Documental - Quipux, las observaciones a ser corregidas, para lo cual el titular del registro sanitario tendrá un término de treinta (30) días.

El titular del registro sanitario deberá entregar la información corregida, mediante oficio en las Coordinaciones Zonales o Planta Central de la ARCSA indicando en el Asunto del Oficio el texto: "Alcance a observaciones del IPS (PSUR) / (PBRER) (Nro. Quipux – Nombre del Producto)". La información corregida deberá ser presentada en un CD en formato PDF. **(Ver Anexo Nro. 3)**

Posteriormente, en el lapso de quince (15) días término, la ARCSA remitirá la respuesta de aceptación en caso de haberse corregido las observaciones.

#### 5. ANEXOS

**Anexo 1.** Formato de solicitud para el Informe Periódico de Seguridad (PSUR) / Informe Periódico de Evaluación de Beneficio - Riesgo (PBRER)

**Anexo 2.** Guía del Usuario.- Instructivo para elaborar los Informes Periódicos de Seguridad IPS – PSUR/Informes Periódicos de evaluación Beneficio/Riesgo- (PBRER)

**Anexo 3.** Formato de solicitud para alcance a observaciones al Informe Periódico De Seguridad (PSUR) / Informe Periódico de Evaluación de Beneficio - Riesgo (PBRER)



Ciudad, dd/mm/aa

(NOMBRE DEL COORDINADOR)

**COORDINADOR TÉCNICO DE VIGILANCIA Y CONTROL POSTERIOR**

**AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA - ARCSA**

Su despacho.

De mi consideración

Por medio del presente, YO (NOMBRE/RAZÓN SOCIAL DEL TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO) entrego a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, el Informe Periódico de Seguridad (PSUR)/Informe Periódico de Evaluación de Beneficio – Riesgo (PBRER) correspondiente al periodo ..... del medicamento que se describe a continuación:

Nombre comercial del Medicamento:

Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del principio activo:

Número de Registro Sanitario:

Forma farmacéutica:

Concentración:

Para los fines pertinentes se adjunta un CD que contiene: el resumen ejecutivo y el Informe Periódico de Seguridad en formato PDF.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente

*(Nombre y Apellido del titular del registro sanitario o responsable de farmacovigilancia)*

*E-mail: (DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO DEL RESPONSABLE DEL MEDICAMENTO)*

*Telf. Of.: (NÚMERO DEL TELÉFONO CONVENCIONAL LABORAL)*

*Telf. Cel.: (NÚMERO DE CELULAR)*



Agencia Nacional  
de **Regulación, Control  
y Vigilancia Sanitaria**

## ***ANEXO 2: GUÍA DEL USUARIO***

**Instructivo para elaborar los Informes Periódicos  
de Seguridad IPS – (PSUR)/Informes Periódicos de  
Evaluación Beneficio/Riesgo- (PBRER)**

Versión [3.0]

*Enero, 2018*

## CONTENIDO

1. OBJETIVO.....	2
2. GENERALIDADES .....	2
3. INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD IPS-PSUR / INFORME PERIÓDICO DE EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO (PBRER) .....	2
4. GUÍA DE LOS CONTENIDOS DEL IPS (PSUR)/(PBRER).....	3



## 1. OBJETIVO

Informar al usuario externo de forma detallada y precisa las instrucciones para elaborar IPS (PSUR)/(PBRER) de los medicamentos comercializados en el país.

## 2. GENERALIDADES

Los reportes periódicos de Seguridad IPS (PSUR)/(PBRER) son un compilado de la información de seguridad del medicamento a nivel nacional e internacional, representa la experiencia a nivel mundial del producto después de la autorización para su comercialización. La presente guía está elaborada en concordancia con las guías ICH E2C con la finalidad de:

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

## 3. INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD IPS-PSUR / INFORME PERIÓDICO DE EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO (PBRER)

**FORMATO GENERAL DEL INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD IPS (PSUR)/(PBRER)**  
Basado en la guía internacional ICH E2C

### CONTENIDO DEL IPS (PSUR)/(PBRER)

El IPS (PSUR)/(PBRER) debe contener al menos lo siguiente:

- Parte I: Página de Título y firma
- Parte II: Resumen Ejecutivo
- Parte III: Tabla de Contenidos

1. **Introducción.**
2. **Situación mundial de la autorización de la comercialización.**
3. **Acciones tomadas por razones de seguridad.**
4. **Cambios en la información de seguridad de referencia del producto**
5. **Exposición estimada y patrones de uso (paciente expuesto).**
  - 5.1. Exposición acumulada de sujetos en ensayos clínicos.
  - 5.2. Exposición de pacientes acumulada, en el periodo que cubre el informe de la experiencia post-comercialización.
6. **Presentación de datos en tablas resumidas.**
  - 6.1. Información de referencia.
  - 6.2. Presentación tabulada resumida del acumulado de los eventos adversos graves de los ensayos clínicos.
  - 6.3. Presentación resumida tabulada del acumulado de los eventos adversos graves provenientes de fuentes post-comercialización.





- 7. Resumen de hallazgos significativos de estudios clínicos durante el intervalo de la presentación de informes.**
  - 7.1. Estudios clínicos completos.
  - 7.2. Ensayos clínicos en curso.
  - 7.3. Seguimiento a largo plazo.
  - 7.4. Otro uso terapéutico del producto.
  - 7.5. Nuevos datos de seguridad relacionadas con las terapias de combinación fija.
- 8. Resultado de los estudios observacionales.**
- 9. Información de otros ensayos clínicos y otras fuentes.**
  - 9.1. Otros ensayos clínicos.
  - 9.2. Errores de medicación.
- 10. Datos No clínicos.**
- 11. Literatura.**
- 12. Otros informes periódicos.**
- 13. Falta de eficacia de los ensayos clínicos controlados.**
- 14. Información de última hora.**
- 15. Revisión de señales: Nuevas, en curso o abiertas o cerradas.**
- 16. Evaluación de señales y riesgos.**
  - 16.1. Resumen de los aspectos de seguridad.
  - 16.2. Evaluación de señales.
  - 16.3. Evaluación de riesgos y nueva información.
  - 16.4. Caracterización del riesgo.
  - 16.5. Efectividad de la minimización del riesgo (si es aplicable).
- 17. Evaluación del beneficio.**
  - 17.1. Información básica importante de eficacia/efectividad.
  - 17.2. Nueva información identificada de efectividad y eficacia.
  - 17.3. Caracterización de beneficios.
- 18. Análisis integrado del beneficio-riesgo para las indicaciones aprobadas.**
  - 18.1. Contexto Riesgo – Beneficio-necesidad médica y alternativas importantes.
  - 18.2. Análisis de la evaluación Riesgo-Beneficio.
- 19. Conclusiones y acciones.**
- 20. Apéndices del Informe periódico.**

#### 4. GUÍA DE LOS CONTENIDOS DEL IPS (PSUR)/(PBRER)

Todas las secciones deben completarse, y cuando no se dispone de información, se hará constar.

**Parte I. Página de título (portada):** esta página debe contener la siguiente información:

- a. Actualización de Reporte Periódico de Seguridad de: (Nombre del Producto Comercial y Genérico);
- b. Forma farmacéutica y presentaciones del producto que se está reportando;
- c. Nombre completo y dirección del titular de registro sanitario;
- d. Periodo cubierto por el reporte: (fechas);
- e. Fecha internacional de nacimiento del Registro: (fecha);
- f. Fecha de registro del producto en Ecuador;
- g. Fecha del Reporte. (día/mes/año);
- h. Número de reporte para el producto;
- i. Firma.



## Parte II. Resumen Ejecutivo

Esta sección debe proporcionar un resumen conciso de la información más importante contenida en el informe.

- a. Introducción;
- b. Intervalo del informe;
- c. Fecha de inicio de comercialización del medicamento en Ecuador;
- d. Breve referencia de las características del medicamento: modo(s) de acción, clase terapéutica(es), indicación(es), dosis(s), ruta(s) de administración, de la formulación(s);
- e. Unidades vendidas en el Ecuador durante el periodo de reporte;
- f. Estimación de la exposición acumulada (estudios clínicos y post-comercialización);
- g. La situación mundial de la autorización de la comercialización (número de países en los que está autorizado el medicamento);
- h. Resumen de la evaluación general beneficio – riesgo;
- i. Situaciones particulares de seguridad investigadas (cambios a la información de seguridad de referencia del producto, otras actividades de minimización de riesgo ejecutadas);
- j. Conclusiones finales del IPS (PSUR)/(PBRER).

## Parte III. Tabla de contenidos

En esta sección se debe incluir:

**4.1. Introducción:** Establece las bases y otorga un contexto haciendo referencia a reportes previos, de forma que facilite la comprensión del informe, debe incluir la siguiente información:

- a. IBD (Fecha de Nacimiento Internacional o Día Internacional de Nacimiento);
- b. Número de IPS (PSUR)/(PBRER) e intervalo de reporte del IPS (PSUR)/(PBRER);
- c. Características del medicamento (s), clase terapéutica, mecanismo de acción, indicaciones autorizadas, forma farmacéutica, dosis y vía (s) de administración;
- d. Una breve descripción de la indicación aprobada (s) y de la población (s);
- e. Una breve descripción y explicación de cualquier información que no haya sido incluida en el informe.

**4.2. Situación mundial de la autorización de la comercialización:**

En esta sección el informe debe proveer una breve narración que incluya las fechas de autorización de comercialización y las renovaciones en cada país, las indicaciones, las dosis aprobadas y dónde fueron aprobadas, si aplica.

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 comentarios correspondientes.



### 4.3. Acciones tomadas por razones de seguridad en el periodo de reporte

Esta sección debe incluir detalles de las acciones tomadas por el titular de registro sanitario, patrocinador de un ensayo clínico, autoridades reguladoras o por los Comités de Ética en relación con la seguridad del producto durante el período cubierto por el IPS (PSUR)/(PBRER) incluyendo:

- a. Cambios significativos en la relación beneficio/riesgo del medicamento aprobado;
- b. Que presenten un impacto importante en la conducta de un ensayo clínico específico (s) o en el programa de desarrollo clínico global.

La (s) razón (es) para cada una de las acciones de seguridad que dirigen estas decisiones deberán ser descritas y documentadas anexando los documentos cuando sea apropiado.

Ejemplos de medidas significativas adoptadas por razones de seguridad incluyen:

#### 4.3.1. Acciones relacionadas con los medicamentos en investigación:

En esta sección se debe presentar:

- a. Negación de la autorización de un ensayo clínico por razones éticas o de seguridad;
- b. Suspensión parcial o completa de un ensayo clínico o terminación temprana de un ensayo clínico en curso debido a los hallazgos de seguridad o falta de eficacia;
- c. Retiro del fármaco en investigación o del fármaco comparador;
- d. Negación para obtener una autorización de comercialización para una indicación ya probada, incluyendo el retiro voluntario de una solicitud de autorización de comercialización;
- e. Actividades de gestión de riesgos, incluyendo:
  - Modificaciones del protocolo, debido a preocupaciones de seguridad o de eficacia (ejemplo cambio de dosis, cambios en criterios de estudio de inclusión/exclusión, intensificación de monitoreo subjetivo, limitación en la duración de ensayos);
  - Restricciones en la población de estudio o indicaciones;
  - Cambios en el documento de consentimiento relacionado con problemas de seguridad;
  - Cambios en la formulación;
  - Requerimientos de reportes adicionales relacionados con la seguridad;
  - Emisión de una comunicación a los investigadores y a profesionales de la salud;
  - Planes para nuevos estudios para abordar las preocupaciones de seguridad.

#### 4.3.2. Acciones relacionadas a la experiencia de venta o comercialización.

En esta sección se debe presentar:

- a. Negación o imposibilidad de obtener la renovación o reinscripción del certificado de registro del producto (indicando la causa);
- b. Negación, retiro, suspensión o cancelación del certificado de registro del producto (indicando la causa);
- c. Acciones tomadas por los defectos del producto y los problemas de calidad;
- d. Suspensión del suministro del medicamento por el titular de registro sanitario;



- e. Actividades de gestión de riesgos, entre ellos.
- Importantes restricciones en la distribución o la introducción de otras medidas de minimización de riesgos;
  - Cambios significativos de seguridad en el prospecto del medicamento incluyendo restricciones de uso o población tratada;
  - Comunicaciones para los profesionales de la salud;
  - Nuevos requerimientos de estudio impuesto por las autoridades competentes.

#### 4.4. Cambios a la información de seguridad de referencia del producto

Esta sección debe describir claramente los cambios realizados en la información de seguridad de referencia durante el periodo de reporte. Los cambios en la información de seguridad de referencia pueden ser por nuevas ampliaciones en contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, interacciones, sobredosis, hallazgos importantes de estudios clínicos en curso (ongoing) y terminados y los hallazgos no clínicos significativos (ejemplo: estudios de carcinogenicidad). Esta información debe ser claramente descrita presentando las secciones modificadas. El documento modificado debe ser usado como referencia para la elaboración del siguiente reporte.

#### 4.5. Exposición estimada y patrones de uso (pacientes expuestos).

Esta sección del IPS (PSUR)/(PBRER) debe proveer una estimación de la exposición del medicamento a la población a nivel mundial, en el periodo que cubre el IPS (PSUR)/(PBRER), incluyendo todos los datos relacionados al volumen de ventas y al volumen de prescripción, esta exposición estimada debe ser acompañada de un análisis cualitativo y cuantitativo del uso real. Adicionalmente se debe proporcionar información sobre la exposición acumulada en los ensayos clínicos, en los datos de exposición acumulada o de estudios observacionales. Deberá contener una breve descripción del método utilizado para estimar los sujetos/pacientes expuestos, así como las limitaciones del mismo.

Se debe proporcionar estimaciones sobre el tamaño y naturaleza de la población expuesta al medicamento incluyendo una breve descripción del método (s) utilizado para estimar la exposición del sujeto/paciente y las limitaciones de este método.

Se debe usar un método coherente para calcular la exposición sujeto/paciente en todo el IPS (PSUR)/(PBRER) relacionado al producto. Si el cambio del método es apropiado, ambos métodos y cálculos se deben proporcionar en el IPS (PSUR)/(PBRER), además se debe indicar la diferencia entre ambos resultados usando los dos métodos.

##### 4.5.1. Exposición acumulativa de sujetos en ensayos clínicos.

Esta sección del IPS (PSUR)/(PBRER) debe contener la siguiente información sobre los pacientes estudiados en los ensayos clínicos patrocinados por el titular de registro sanitario, se puede presentar en formatos tabulados:

- a. Los números acumulados de los sujetos expuestos de los ensayos clínicos en curso y terminados expuestos al producto en investigación, placebo y/o un comparador activo (s) desde el DIBD (fecha de inicio del encaso clínico). Se reconoce que para los productos más antiguos los datos precisos pueden no estar disponibles;

- b. Más detalles acumulados de sujetos expuestos a ensayos clínicos se debe presentar si está disponible (ejemplo: agrupados por edad, sexo, grupo étnico y racial) para todo el programa de desarrollo;
- c. Diferencias importantes entre los ensayos en la dosis, vías de administración, o poblaciones de pacientes se pueden observar en tablas si es aplicable o se puede considerar en tablas separadas;
- d. Cuando los ensayos clínicos han sido o están siendo realizados en poblaciones especiales (por ejemplo: mujeres embarazadas, pacientes con insuficiencia renal, hepática, insuficiencia cardíaca, o pacientes con polimorfismos genéticos relevantes), se debe proporcionar el número de pacientes expuestos según el caso;
- e. Cuando hay diferencias sustanciales en el tiempo de exposición entre los sujetos asignados al azar al producto en investigación medicinal o comparador (s) o disparidades en la duración de la exposición entre los ensayos clínicos, puede ser útil para expresar la exposición en materia de tiempo (sujeto-día, meses o años);
- f. La exposición al fármaco en investigación en voluntarios sanos podría ser menos relevante para el perfil de seguridad global, dependiendo del tipo de reacción adversa, particularmente cuando los sujetos están expuestos a una dosis única. Tales datos pueden ser presentados por separado con una explicación adecuada;
- g. Si los eventos adversos graves de los ensayos clínicos se presentan por indicación en las tablas resumidas, la exposición del paciente también debe ser presentada por la indicación, cuando estén disponibles;
- h. Se deben expresar las características demográficas en forma de tablas separadas para los ensayos clínicos desarrollados con interés particular.

#### 4.5.2. Exposición de pacientes acumulada, en el periodo que cubre el informe de 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 primer informe, considerar desde la fecha de cierre del informe anterior) y, cuando sea posible, la exposición acumulada (desde la fecha internacional de nacimiento); como se muestra en el siguiente ejemplo:

**Tabla 1.** Exposición acumulada de la experiencia de comercialización

Indicación	Sexo		Edad (años)				Dosis (mg/día)			Formulación		Región				
	Hombre	Mujer	2 a 16	>16 <65	>65	Desconocido	<40	≥40	Desconocido	IV	Oral	EU	Japón	México	EEUU / Canadá	Otros
Total																
Depresión																
Migraña																

**Tabla 1.** Incluye los datos acumulados obtenidos desde día/mes/año a día/mes/año



**Tabla 2.** Intervalo de exposición de la experiencia de comercialización

Indicación	Sexo		Edad (años)				Dosis (mg/día)			Formulación		Región				
	Hombre	Mujer	2 a 16	>16 <65	>65	Desconocido	<40	≥40	Desconocido	IV	Oral	EU	Japón	México	EEUU / Canadá	Otros
Total																
Depresión																
Migraña																

**Tabla 2.** Incluye el intervalo de datos obtenidos desde día/mes/año hasta día/mes/año, cuando sea posible.

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

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

Los datos deben presentarse de acuerdo con las siguientes categorías:

1. Exposición post-autorización (pruebas no clínicas).

Una estimación global de la exposición de los pacientes debe ser proporcionada, los datos deben presentarse de forma rutinaria por sexo, edad, indicación, dosis, forma farmacéutica y región si procede, además dependiendo del producto, otras variables pueden ser relevantes, con el número de cursos de vacunación, la vía (s) de administración y duración del tratamiento.

Cuando hay patrones de los informes que indican una señal de seguridad, se deben presentar los datos de exposición dentro de los subgrupos pertinentes, si es posible.

2. Uso en Poblaciones especiales Post autorización

Cuando se haya usado un medicamento en poblaciones especiales, la información disponible sobre el número acumulado de pacientes expuestos y el método de cálculo deberán ser proporcionados. La fuente de estos datos puede ser a través de los sistemas de notificación espontánea. Las poblaciones que deben ser consideradas para la discusión incluyen, pero no pueden ser limitado a:

- a. Población pediátrica;
- b. Población geriátrica;
- c. Mujeres embarazadas o en período de lactancia;



- d. Pacientes con daño renal y/o hepático;
- e. Pacientes con otra co-morbilidad relevante o morbilidad asociada, es decir, dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona, al mismo tiempo o uno después del otro y que puede implicar empeorar la evolución del trastorno o enfermedad;
- f. Pacientes con enfermedades crónicas diferentes a las estudiadas en los ensayos clínicos;
- g. Sub poblaciones que llevan polimorfismo (s) genético relevante;
- h. Poblaciones con orígenes raciales y/o étnicos específicos.

### 3. Otros usos post autorización

Si el titular del registro sanitario 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 o información de referencia del producto, por ejemplo: un medicamento antiepiléptico utilizado para el dolor neuropático y/o para la profilaxis de dolor de cabeza (migraña).

Para propósitos de identificar modelos de uso fuera de los términos de referencia del producto, el titular de registro sanitario debe utilizar la información del producto de referencia que estaba en vigencia al final del intervalo de informe del IPS (PSUR)/(PBRER) (por ejemplo una indicación terapéutica autorizada, contraindicaciones).

Las señales o los riesgos identificados a partir de cualquier dato o fuente de información deben ser presentados y evaluados en las secciones pertinentes del IPS (PSUR)/(PBRER).

## 4.6. Presentación de datos en tablas resumidas

El objetivo de esta sección es el presentar datos de seguridad a través de tablas resumidas de los Eventos Adversos Serios (EAS) de los ensayos clínicos y de los eventos adversos presentados en la post-comercialización, que han sido reportadas al titular de la autorización de comercialización desde la Fecha de Nacimiento Internacional (incluye informes de los profesionales de la salud, consumidores, literatura científica, Autoridades Regulatorias de Referencia). A discreción del titular de registro sanitario se pueden utilizar gráficos para ilustrar los aspectos específicos de los datos útiles para mejorar la comprensión.

### 4.6.1. Información de referencia.

Esta sub-sección del IPS (PSUR)/(PBRER) debe especificar la versión del diccionario de codificación usado para la presentación y análisis de las reacciones adversas.



#### 4.6.2. Presentación tabulada resumida del acumulado de los eventos adversos graves de los ensayos clínicos.

En esta sección se debe presentar en forma acumulada los Eventos Adversos Serios (EAS) provenientes de los ensayos clínicos desde la fecha de inicio del ensayo clínico (Development International Birth Date – DIBD) hasta la fecha cierre de la información (Data Lock Point – DLP) del informe de reporte actual. El titular de registro sanitario debe explicar cualquier omisión de los datos (por ejemplo, los datos de los ensayos clínicos pueden no estar disponibles para los productos comercializados desde hace varios años).

Los datos se deben presentar considerando el Sistema de Órganos (System Organ Class - SOC), tanto para el medicamento en investigación, así como para el comparador (comparador activo, placebo), usado en el programa de desarrollo clínico. Los datos pueden ser integrados durante todo el programa. Alternativamente, cuando sea útil y factible, los datos de los Eventos Adversos Serios (EAS) pueden ser presentados por ensayo, indicación, vía de administración u otras variables. Esta sección no debe servir para proveer análisis o conclusiones basadas en los eventos adversos.

Los siguientes puntos deben ser considerados.

- a. Generalmente la evaluación de la causalidad es útil para la evaluación individual de las Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) poco frecuentes. La evaluación de la causalidad de casos individuales tienen menos valor en el análisis de los datos agregados, donde las comparaciones grupales de los rangos son posibles. Por lo tanto, el resumen de la tabulación debe incluir todos los Eventos Adversos para el fármaco en investigación, controles y placebo. Esta información puede ser útil para dar rangos de dosis.
- b. En general, la tabulación(s) de Eventos Adversos Serios (EAS) de ensayos clínicos deben incluir únicamente los términos que se han utilizado para definir el caso de evento como serio, no deberían estar incluidos los eventos no serios;
- c. Si se utiliza el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) para la codificación de eventos adversos, se deberán especificar el término preferido (PT) y el nivel Sistema de Órganos (System Organ Class - SOC);
- d. Las tabulaciones deben incluir información de los ensayos clínicos ciegos y no ciegos. El patrocinador/titular de la autorización de la comercialización no debe desenmascarar los datos con la finalidad específica de preparar el Informe Periódico de Seguridad.
- e. Ciertos eventos adversos pueden ser excluidos del resumen de tabulación de los ensayos clínicos, pero dicha exclusión debe explicarse en el IPS (PSUR)/(PBRER). Por ejemplo, los eventos adversos que se han definido en el protocolo como “exentos” en la base de datos de seguridad, debido a que fueron anticipados en la población de pacientes.

#### 4.6.3. Presentación tabulada resumida del acumulado de los eventos adversos provenientes de fuentes post-comercialización.

Esta sección debe proporcionar antecedentes para el apéndice que proporciona tablas acumulativas de resumen e intervalo de reacciones adversas desde la Fecha de Inicio del Ensayo Clínico - IBD hasta la Fecha de Cierre de la información - DLP del informe periódico de seguridad. Es importante considerar:

- a. Todos los eventos adversos al medicamento, incluyendo los reportes de profesionales de la salud, consumidores, literatura científica y autoridades regulatorias;
- b. Eventos Adversos de estudios observacionales.

La información debe incluir los datos acumulados y por intervalo del informe, organizado por el Sistema de Órganos (SOC). Para informar situaciones específicas o especiales, se puede presentar tabulaciones adicionales de reacciones adversas por indicación, vía de administración u otras variables. Esta sección no debería servir para proporcionar análisis o conclusiones basadas en los datos presentados.

#### **4.7. Resumen de hallazgos significativos de estudios clínicos durante el intervalo de la presentación de informes.**

Esta sección debe proveer un resumen de los resultados importantes de eficacia/efectividad y seguridad clínica emergente obtenidos a partir de ensayos clínicos patrocinados por el titular de registro sanitario, durante el intervalo de informe, a partir de las fuentes que se especifican en las sub-secciones que figuran a continuación. Cuando sea posible y relevante, las regiones deben presentar los datos clasificados por sexo y edad (en especial pediátricos vs adultos), indicación, dosis.

Las señales procedentes de fuentes de ensayos clínicos deben ser tabuladas. La evaluación de las señales, que fueron cerradas durante el intervalo de informe debe presentarse en la sección de “Evaluación de Señales”. La nueva información en relación con cualquier potencial antes conocido o riesgos identificados y que no se considera constitutiva de una señal recién identificada debe ser evaluado y caracterizado en las secciones del IPS (PSUR)/(PBRER) “Evaluación de los riesgos y nueva información” respectivamente.

Los resultados de los ensayos clínicos que no esté patrocinados por el titular de registro sanitario deben ser descritos en las secciones pertinentes del IPS (PSUR)/(PBRER).

Cuando sea pertinente para la evaluación del riesgo – beneficio, la información sobre la falta de eficacia de los ensayos clínicos para el tratamiento de enfermedades que no son mortales en las indicaciones autorizadas también deben resumirse en esta sección. La información sobre la falta de eficacia de los ensayos clínicos con productos destinados a tratar o prevenir una enfermedad grave o potencialmente mortal debe resumirse en la sección “Falta de eficacia en ensayos clínicos controlados”.

Información de otras fuentes de ensayos clínicos/estudios deben ser incluidos en el IPS (PSUR)/(PBRER).

Además, el titular de registro sanitario debe incluir un anexo que enumere los ensayos clínicos de intervención pos autorización patrocinada con el objetivo principal de identificar, caracterizar o cuantificar un problema de seguridad o para confirmar el perfil de seguridad del medicamento que puede estar cerrado o en abierto durante el intervalo del reporte. El listado debe incluir la siguiente información de cada ensayo.

- a. Identificación del Estudio: número de protocolo u otra identificación;
- b. Título del Estudio: Título del estudio abreviado si es aplicable;
- c. Tipo del estudio: ejemplo estudio clínico aleatorio, estudio de cohorte, estudio caso-control;

- d. Población estudiada, incluyendo el país, y otras descripciones de población relevantes como por ejemplo: población pediátrica, o estudios con sujetos con insuficiencia renal;
- e. Inicio del estudio: determinada por el titular de registro sanitario y la fecha proyectada de culminación del estudio;
- f. Estado: en curso (ensayo clínico ha comenzado) o finalizado (el reporte del estudio clínico ha finalizado).

#### **4.7.1. Estudios clínicos completados:**

Esta sección debe proporcionar un breve resumen de los hallazgos de importancia clínica de eficacia y seguridad emergentes obtenidas de los ensayos clínicos finalizados durante el intervalo de informe. Esta información puede ser presentada en forma narrativa o como sinopsis. Podría incluir información que apoye a refute los datos de seguridad previamente identificadas, así como pruebas de nuevas señales de seguridad.

#### **4.7.2. Ensayos clínicos en curso**

Si el titular de registro sanitario es consciente de la importancia de la información clínica que ha surgido a partir de los ensayos clínicos (aprender a través del análisis de seguridad provisional o como el resultado de eventos adversos de sujetos no cegados), Esta sección debe resumir brevemente los datos. Esta información se podría incluir como soporte o para refutar la identificación previa en lo concerniente a seguridad, es como una evidencia de la nueva señal de seguridad.

#### **4.7.3. Seguimiento a largo plazo**

Esta sección debe proveer información de los sujetos en los ensayos clínicos o investigación de la droga, particularmente productos de terapia avanzada (por ejemplo terapia génica, productos de terapia celular y productos de ingeniería tisular).

#### **4.7.4. Otro uso terapéutico del producto**

Esta sección incluye importante información de seguridad clínica de otros programas conducidos por el titular de registro sanitario que siguen un protocolo específico, con informes solicitados según la ICH-E2D (por ejemplo programa de acceso expandido, uso particular de un paciente y colección de datos de otras organizaciones).

#### **4.7.5. Nuevos datos de seguridad relacionadas con las terapias de combinación fija.**

Las siguientes opciones pueden ser usadas para la presentación de datos de las terapias combinadas.

- a. Si el producto que es objeto de los Informes periódicos de Seguridad también está autorizado o en desarrollo como un componente de un producto de combinación fija o un régimen de múltiples fármacos, esta sección debe resumir los hallazgos importantes para la seguridad del uso de la terapia combinada;
- b. Si el Informe Periódico de Seguridad es para un producto de combinación fija, esta sección debe resumir la información de seguridad importante que surge de los componentes individuales.

La información específica de la combinación puede ser incorporada en secciones separadas en el Informe Periódico de Seguridad para uno o todos los componentes individuales de la combinación.

#### **4.8. Resultado de los estudios observacionales**

Esta sección debe resumir la información relevante de seguridad o la información con impacto potencial en la evaluación beneficio-riesgo, de los estudios observacionales promovidos por el titular que estarán disponibles durante el intervalo del informe (por ejemplo, estudios observacionales, estudios epidemiológicos, registros y programas de vigilancia activa). Esto debe incluir información relevante del medicamento, estudios de utilización cuando sea pertinente en múltiples regiones.

Se deberá anexar al informe el listado de los estudios observacionales post-comercialización, diseñados con el objetivo principal de identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo en particular, confirmando el perfil de seguridad del medicamento autorizado o determinar la efectividad de las medidas de gestión del riesgos que se hayan realizado o estén en curso durante el periodo del informe.

#### **4.9. Información de otros ensayos clínicos y otras fuentes.**

##### **4.9.1. Otros ensayos clínicos**

En esta sección se debe resumir la información proveniente de cualquier otra fuente de estudios/ensayos clínicos, incluyendo resultados acumulativos de análisis de estudios clínicos aleatorios e información de seguridad proporcionada por los integrantes del co-desarrollo o por los investigadores que iniciaron los ensayos clínicos.

##### **4.9.2. Errores de Medicación**

Esta sección debe resumir la información pertinente sobre los patrones de los errores en la medicación, que causen daño al paciente o concluyan en un error mortal. Un error potencial de medicación es el reconocimiento de las circunstancias que puedan conducir a un error de medicación, y puede o no involucrar a un paciente. Dicha información puede ser relevante para la interpretación de los datos de seguridad o la evaluación global riesgo-beneficio del medicamento.

Un error de medicación puede surgir en cualquier etapa del proceso de uso de medicamentos y puede implicar a los pacientes, consumidores o profesionales de la salud.

#### **4.10. Datos no clínicos**

En esta sección se debe resumir los principales hallazgos de seguridad de estudios no clínicos in-vitro, in-vivo (ejemplo estudios de inmunogenicidad, reproducción o carcinogenicidad) en curso o finalizadas durante el intervalo del informe. Los resultados de estudios designados para atender las preocupaciones específicas de seguridad deben incluirse en el IPS (PSUR)/(PBRER) , sin importar el resultado. Las implicaciones de estos hallazgos deben ser discutidos en las secciones pertinentes de evaluación del IPS (PSUR)/(PBRER).



#### 4.11. Literatura

Esta sección debe incluir un resumen de los hallazgos de seguridad nuevos y significativos, ya sea publicado en la literatura científica o monografías oficiales publicadas por Organismos Nacionales o Internacionales, cuando sea relevante para el medicamento.

Las búsquedas bibliográficas para los IPS (PSUR)/(PBRER) deben ser más amplias que la de los casos de reacciones adversas individuales, ya que también debe incluir los estudios que informaron los resultados de seguridad en grupos de sujetos y otros productos que contienen la misma sustancia activa.

Los tipos especiales de información de seguridad se deben incluir, pero en el caso que no pueda ser encontrado en la búsqueda específica para identificar casos individuales, debe incluir:

- a. Resultados del embarazo (incluyendo terminación) sin resultados adversos;
- b. Uso en poblaciones pediátricas;
- c. Falta de eficacia;
- d. Mal uso, abuso, sobredosificación asintomática;
- e. Errores de medicación donde no ocurrieron eventos adversos;
- f. Resultados de seguridad importantes no clínicos.

Si es relevante y aplicable, se debe de considerar la misma clase de información en otras sustancias activas de la misma clase. La referencia de la publicación se debe proporcionar de acuerdo al estilo de la “Convención de Vancouver” o de acuerdo a las normas APA.

#### 4.12. Otros informes periódicos

Se recomienda preparar un solo Informe Periódico de Seguridad para cada sustancia activa. Sin embargo, si el titular del registro realiza múltiples Informes Periódicos de Seguridad para una misma sustancia activa (por ejemplo, abarcando diferentes indicaciones o formulaciones); en esta sección se deberá resumir los hallazgos significantes de todos los informes periódicos.

Cuando se encuentre disponible, sobre la base de los acuerdos contractuales, el titular de registro sanitario debe resumir los hallazgos significativos de los informes periódicos proporcionados durante el intervalo de información por otras partes (ej. Patrocinadores, otros titulares de registro sanitario o de otros socios contractuales).

#### 4.13. La falta de eficacia de los ensayos clínicos controlados.

En esta sección se deben resumir los datos de los ensayos clínicos que indican la falta de eficacia o falta de eficacia en relación con la terapia (s) establecida para los productos destinados al tratamiento o prevención de enfermedades potencialmente mortales o graves para la vida (ejemplo exceso de eventos cardiovasculares en el ensayo de un nuevo medicamento anti plaquetario para los síndromes coronarios agudos) que podría reflejar un riesgo significativo para la población tratada.



#### 4.14. Información de última hora

El titular de registro sanitario debe resumir en esta sección potencialmente importante IPS (PSUR)/(PBRER) la seguridad, eficacia y los resultados de efectividad que aparezcan tras el punto de cierre de los datos, pero durante el periodo de preparación de la IPS (PSUR)/(PBRER). Los ejemplos incluyen las nuevas publicaciones clínicamente significativas, datos importantes de seguimiento, hallazgos toxicológicos de relevancia clínica y cualquier acción del titular de registro sanitario, comité de monitoreo de datos, o la autoridad competente (en todo el mundo) ha tomado por acciones de seguridad.

Por razones de seguridad nuevos informes de casos individuales no deben ser incluidos de manera rutinaria a no ser que se considere que constituyen un caso importante (es decir, la primera instancia de un evento importante) o una señal de seguridad importante o donde puedan agregar información a la evaluación de problemas de seguridad ya presentadas en el IPS (PSUR)/(PBRER) (por ejemplo, un caso bien documentado de la anemia aplásica en el medicamento que se sabe están asociados con efectos adverso sobre la médula ósea, en ausencia de otras posibles causas).

Cualquier cambio significativo propuesto a la información del producto de referencia (por ejemplo, la reacción adversa nueva o una advertencia, contraindicación) que ha ocurrido durante este período, debe ser incluido en esta sección.

Los datos presentados en esta sección también deben tenerse en cuenta en la evaluación de riesgos y la nueva información.

#### 4.15. Revisión de señales: Nuevas, en curso o abiertas o cerradas

El propósito de esta sección es proporcionar una visión general de alto nivel de las señales que se han cerrado (es decir se completó la evaluación) durante el intervalo de informe, así como las señales en curso que están en proceso en las que el titular de registro sanitario ha adelantado un proceso de revisión y/o evaluación.

Las señales pueden ser cualitativas (ejemplo el informe fundamental de seguridad de caso individual, series de casos) o cuantitativa (puntuación de desproporcionalidad, hallazgos de los resultados de un ensayo clínico, o estudios epidemiológicos).

Las nuevas señales deben ser clasificadas como cerradas o abiertas, dependiendo del estatus de la evaluación de la señal, del final de la evaluación del punto final del reporte interno del IPS (PSUR)/(PBRER).

Ejemplos que podrían incluir nueva información:

- a. Señales cerradas y posteriormente refutadas, que podrían resultar en que la señal se vuelva a abrir;
- b. Riesgo identificado el cual es indicativo de una diferencia clínicamente significativa en la severidad del riesgo. (Por ejemplo: el aumento transitorio de las enzimas hepáticas son riesgos identificados y nueva información indicativa de más reacciones graves como el fallo hepático);
- c. Riesgo identificado en donde la frecuencia alta o severidad del riesgo es recientemente encontrado;



- d. Riesgo potencial que de confirmarse podría justificar una nueva advertencia, precaución, una nueva contraindicación o restricción en la indicación (s) o población u otras actividades de minimización del riesgo.

Dentro de esta sección el titular de registro sanitario debe proveer una tabla resumida de todas las señales en proceso o cerradas hasta la Fecha de Cierre (DLP Data Lock Point) del informe. Esta tabla debe incluir la siguiente información:

- a. Una breve descripción de la señal;
- b. Fecha de conocimiento de la señal por parte del titular de registro sanitario;
- c. Fecha cuando la señal fue cerrada, si es aplicable;
- d. Fuente de la señal;
- e. Resumen de la información importante de la señal;
- f. Planes para la evaluación adicional;
- g. Acciones tomadas o planificadas.

La evaluación de nueva información que se relacione a los riesgos potenciales anteriormente conocidos y no sean considerados para constituir una nueva señal, deberán ser proporcionados en el apartado de Evaluación de riesgos.

Cuando la autoridad competente (en todo el mundo) ha requerido que un tema específico (no considerado una señal) debe ser monitoreado y reportado en el IPS. El titular de registro sanitario podría resumir el resultado de análisis en esta sección si fuera negativo. Si el tema específico resulta ser una señal este debe ser incluido en la tabulación de señales y discutido en la sección “Evaluación de señales.”

#### **4.16. Evaluación de Señales y riesgos.**

El propósito de esta sección es proveer:

- a. Un breve resumen de lo que se conoce acerca de los riesgos potenciales importantes identificados y la información que falta en el inicio del intervalo de reporte que abarca el informe;
- b. La evaluación de todas las señales cerradas durante el intervalo del informe;
- c. La evaluación de la nueva información con respecto a la conocida previamente de los riesgos identificados o potenciales;
- d. Una caracterización actualizada de los riesgos identificados y potencialmente importantes, si fuera aplicable;
- e. Un resumen de la efectividad de las actividades de minimización de riesgo en cualquier país o región donde pueda tener utilidad y otras ciudades o regiones.

Esta sección de evaluación no debe duplicar información presentada en las secciones anteriores del IPS (PSUR)/(PBRER), sino más bien debe proporcionar la interpretación y la evaluación crítica de la información con miras a caracterizar la importancia del perfil de riesgos.



#### 4.16.1. Resumen de los aspectos de seguridad.

El propósito de esta sección es proveer un resumen de la información de seguridad concerniente al inicio del intervalo de reporte, sobre los que sea necesario llevar a cabo una nueva evaluación. Esta debe proveer la siguiente información:

- a. Importancia de los riesgos identificados;
- b. Importancia de los riesgos potenciales;
- c. Falta de información.

Los siguientes factores deben ser considerados cuando se determine la importancia de cada riesgo:

- a. Gravedad médica del riesgo, incluido el impacto sobre pacientes individuales;
- b. Frecuencia, previsibilidad, evitabilidad y reversibilidad;
- c. Impacto potencial en la salud de la población. (frecuencia, tamaño de la población tratada);
- d. Potencial para evitar la utilización de un medicamento con un beneficio preventivo debido a la percepción pública del riesgo desproporcionado (ejemplo: vacunas).

Para los productos con una especificación de seguridad existente, esta sección puede ser la misma o derivada del resumen de especificaciones al inicio del Informe Periódico actual. Para los productos sin una especificación de seguridad, esta sección debe incluir información importante asociada con el uso del producto, basada en la experiencia pre- y post-autorización. Los riesgos importantes identificados o potenciales pueden incluir:

- a. Reacciones adversas importantes;
- b. Interacciones con otros productos medicinales;
- c. Interacciones con alimentos y otras sustancias;
- d. Errores de medicación;
- e. Efectos de la exposición ocupacional;
- f. Efectos de clase farmacológica.

#### 4.16.2. 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 identificado. Por lo tanto, se pueden definir dos tipos de señales:

- a. Las consideradas “Falsas” después de la evaluación sobre la base de un criterio médico y una valoración científica de la información disponible;
- b. Aquellas señales que han sido categorizadas como un riesgo potencial o identificado, estas incluyen la falta de eficacia.

Para ambas categorías de señales cerradas, una descripción concisa de cada evaluación de la señal debe ser incluida con el fin de describir claramente la base sobre la que la señal fue refutada o considerada como un riesgo potencial o identificado por el titular de registro sanitario.

Se recomienda que el nivel de detalle en la descripción de la evaluación de la señal debe reflejar la importancia médica de la señal (por ejemplo: irreversible, severo, que conduce a un aumento de la morbilidad o la mortalidad) y la potencial importancia para la salud pública (por ejemplo, uso amplio, frecuencia, uso frecuente significativo fuera de las recomendaciones de la información del producto) y el alcance de las pruebas disponibles. Cuando varias evaluaciones se incluyan dentro de las dos categorías de señales cerradas, pueden ser presentadas en el siguiente orden:

- a. Señales cerradas y refutadas;
- b. Señales cerradas que han sido categorizadas como riesgos potenciales importantes;
- c. Señales cerradas que han sido categorizadas como riesgos identificados como importantes;
- d. Señales cerradas con potencial riesgo no categorizadas como importantes;
- e. Señales cerradas con riesgo identificados, no considerados como importantes.

Donde sea aplicable la evaluación de las señales cerradas pueden ser presentados por indicación o población.

La descripción (s) de la evaluación de señales debe incluir en esta sección del IPS (PSUR)/(PBRER) o en un apéndice. Cada evaluación debe incluir la siguiente información:

- a. Fuente o desencadenante de la señal;
- b. Antecedentes pertinentes a la evaluación;
- c. Método (s) de evaluación, incluidas las fuentes de datos, criterios de búsqueda (si es aplicable, los términos específicos de MedDRA [ejemplo PT, HLTs, SOC, etc] o Consultas de MedDRA Estandarizadas [Standardised MedDRA Queries - SMQs] que fueron revisadas) y enfoques analíticos;
- d. Resultados – un resumen y análisis crítico de los datos considerados en la evaluación de la señal; parte integral de la evaluación, esta puede incluir una descripción de la serie de casos o casos individuales (ejemplo un caso bien documentado de agranulocitosis o síndrome de Stevens Johnson);
- e. Discusión;
- f. Conclusión.

Las evaluaciones por el titular de registro sanitario y las conclusiones de las señales refutadas deben basarse en datos y ser claramente presentados.

#### 4.16.3. Evaluación de riesgos y nueva información

Esta sección debe proporcionar una evaluación crítica de la nueva información relevante a los riesgos previamente reconocidos que no esté incluido en la sección “Evaluación de señales”

La nueva señal que constituye una señal con respecto a un riesgo reconocido o previamente refutado, debe ser presentada en la tabulación de señales, y evaluar en la sección “evaluación de señales” si la señal es solo cerrada durante el intervalo de reporte del IPS (PSUR)/(PBRER).

La evaluación que ha sido reconocida como riesgo constituye una señal que debe ser incluida en esta sección. Los ejemplos incluyen información que confirma el riesgo potencial de un riesgo identificado, o cualquier otra información que permita una mayor caracterización del riesgo previamente reconocido.

La nueva información se puede organizar de la siguiente manera:

1. Nueva información sobre los riesgos potenciales importantes;
2. Información adicional sobre nuevos riesgos identificados;
3. Nueva información sobre otros riesgos potenciales no categorizados como importantes;
4. Nueva información sobre otros riesgos identificados no categorizados como importantes;
5. Actualización sobre la información faltante;
6. Riesgo importante identificado o nueva información.

LA evaluación se enfoca en la nueva información que ha surgido durante el intervalo de reporte del IPS (PSUR)/(PBRER), esta debe ser concisa e interpretar el impacto, si lo hay, en la comprensión y caracterización del riesgo.

Cada evaluación debe incluir la siguiente información:

- a. Fuente de la nueva información;
- b. Antecedentes relevantes de la evaluación;
- c. Método (s) de evaluación, incluyendo fuente de datos, criterios de búsqueda y enfoque analítico;
- d. Resultados – análisis crítico y resumen de los datos considerados en la evaluación del riesgo;
- e. Discusión;
- f. Conclusiones.

#### 4.16.4. Caracterización del riesgo

En esta sección se debe determinar las características importantes de los riesgos identificados importantes y potenciales basados en las tablas acumulativas. (Ejemplo no hay restricción en el intervalo de reporte), y se debe describir la información faltante.

Dependiendo de la naturaleza de la fuente, la caracterización del riesgo puede incluir, si es aplicable:

- a. Frecuencia;
- b. Número de casos (numerador) y la precisión de la estimación, teniendo en cuenta el origen de los datos;
- c. Ampliación de uso (denominador) expresada e número de pacientes, tiempo – paciente y precisión de la estimación;
- d. Estimación del riesgo relativo y precisión de la estimación;
- e. Estimación del riesgo absoluto y precisión de la estimación;
- f. Impacto individual en el paciente (efectos sobre los síntomas, calidad o cantidad de vida.);

- g. Impacto en la salud pública;
- h. Características de los pacientes relacionados con el riesgo (ejemplo: Factores de paciente (edad, embarazo/lactancia, insuficiencia renal/hepático, comorbilidades relevantes, enfermedades severas, polimorfismos genéticos);
- i. Dosis, vía de administración;
- j. Duración del tratamiento, periodo de riesgo;
- k. Preventabilidad (es decir previsibilidad, capacidad de supervisar una reacción adversa o parámetro de laboratorio de laboratorios centinela);
- l. Reversibilidad;
- m. Mecanismo potencial;
- n. Solidez de la evidencia e incertidumbre, incluido el análisis de pruebas contradictorias en su caso.

Cuando la información que falta podría constituir un riesgo importante, debe ser incluido como un problema de seguridad. Se deben discutir 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)

Para los IPS (PSUR)/(PBRER) para productos con varias indicaciones, formulaciones, o vías de administración, donde puede haber diferencias significativas en los riesgos identificados y potenciales, puede ser apropiado presentar riesgos por la indicación, la formulación, o la vía de administración. Las partidas que podrían considerarse son:

- a. Riesgos relativos a la sustancia activa.
- b. Riesgos relativos a una formulación específica o vía de administración (incluida la exposición ocupacional).
- c. Riesgos relativos con una población específica; y
- d. Riesgos asociados con el uso no prescrito (para compuestos válidos con o sin prescripción).

#### **4.16.5. Efectividad de la minimización de riesgo (si es aplicable)**

Las actividades de minimización de riesgos son las intervenciones de salud pública dirigida a prevenir la aparición de una reacción adversa al fármaco (s) asociado a la exposición de un medicamento o para reducir su severidad en caso de producirse. El objetivo de una actividad de minimización de riesgos es reducir la probabilidad o severidad de una reacción adversa a un medicamento. Las actividades de minimización de riesgos pueden consistir en la reducción al mínimo del riesgo de rutina (por ejemplo: el etiquetado del producto) o las actividades adicionales de minimización de riesgos (por ejemplo, los materiales directos sanitarios, comunicación educativa/profesional).

En esta sección del informe se debe resumir la información relevante sobre la eficacia y/o limitaciones de las actividades específicas de minimización de riesgos para los riesgos importantes identificados que se han presentado durante el intervalo de informe.

Es de especial interés el poder conocer la efectividad de las actividades de minimización del riesgo en cualquier país o región, para ser utilizadas en otros países o regiones. La información puede ser resumida por regiones si es aplicable y relevante.

#### 4.17. Evaluación del Beneficio

Comprende los datos iniciales y la nueva información identificada sobre la eficacia y efectividad del medicamento, que sustentan la evaluación de la relación beneficio/riesgo.

##### 4.17.1. Información básica importante de eficacia/efectividad

En esta sección del IPS (PSUR)/(PBRER) se debe presentar la información sobre la eficacia y efectividad del producto conocido al inicio del intervalo del reporte, y proporcionar la base para la evaluación del beneficio. Esta información debe proporcionar la indicación (s) autorizada del medicamento, listado en la información de referencia del producto.

Para productos medicinales con múltiples indicaciones, poblaciones, y/o vías de administración, el beneficio debe ser caracterizado por separado por estos factores si es relevante.

El nivel de detalle proporcionado en esta sección debe ser suficiente para apoyar la caracterización de beneficio en el IPS (PSUR)/(PBRER) “Caracterización de beneficios” y evaluación del riesgo beneficio “Análisis integrado para indicaciones autorizadas beneficio – riesgo.

##### 4.17.2. Nueva información identificada de efectividad y eficacia.

Para algunos productos, la información adicional sobre la eficacia o efectividad en las indicaciones autorizadas pueden estar disponibles durante el intervalo de informe. Dicha información debe ser presentada en esta sección del IPS (PSUR)/(PBRER). Nueva información sobre eficacia y efectividad en usos distintos de las indicaciones autorizadas no deben incluirse a menos que sea relevante para la evaluación del riesgo – beneficio en las indicaciones autorizadas.

La información sobre las indicaciones recientemente aprobadas durante el intervalo del informe también debe ser incluida en esta sección. El nivel de detalle proporcionado por esta sección debería ser suficiente para apoyar la caracterización de beneficio en la sección “Caracterización de Beneficios” y la evaluación del beneficio – riesgo en la sección “Análisis beneficio – riesgo integrado para las indicaciones autorizadas.”

En esta sección se debe dar atención particular a las vacunas, agentes anti-infecciosos y otros productos medicinales, donde los cambios en el ambiente terapéutico pueden tener un impacto en la eficacia /efectividad con el tiempo.

##### 4.17.3. Caracterización de beneficios

Esta sub-sección proporciona una integración de la información inicial de beneficios (Ver sección 4.17.1) y cualquier nueva información relevante sobre los beneficios (Ver sección 4.17.2), que está disponible durante el intervalo de reporte para las indicaciones aprobadas.

Cuando hay nueva información sobre los beneficios positivos y ningún cambio significativo en el perfil de riesgo en este intervalo de informes, la integración de la información base y la información nueva en esta sub-sección debe ser breve y preciso.



Esta sub-sección debe proporcionar una evaluación concisa pero crítica de las fortalezas y limitaciones de la evidencia sobre la eficacia y la efectividad, considerando lo siguiente, cuando esté disponible:

- a. Una breve descripción de la fortaleza de la evidencia del beneficio, considerando el (los) comparador (es), el tamaño del efecto, rigor estadístico, los puntos fuertes y las deficiencias metodológicas y la consistencia de los resultados a través de ensayos / estudios;
- b. Nueva información que cuestione la validez de una variable de evaluación alternativa, si se utiliza;
- c. Relevancia clínica del tamaño del efecto;
- d. Generalización de la respuesta al tratamiento en toda la población de pacientes indicada (por ejemplo, información que demuestra falta de efecto del tratamiento en un subgrupo de población);
- e. Adecuación de la caracterización de la dosis-respuesta;
- f. Duración del efecto;
- g. Eficacia comparativa; y una determinación del grado en que los resultados de eficacia de los ensayos clínicos son generalizables a poblaciones de pacientes tratados en la práctica médica.

#### **4.18. Análisis integrado del beneficio-riesgo para las indicaciones aprobadas**

El titular de registro sanitario deberá incluir en esta sección del IPS (PSUR)/(PBRER) una valoración global del riesgo y del beneficio del medicamento que se utiliza en la práctica clínica.

Esta sección debe proporcionar un análisis crítico e integración de la información clave en las anteriores secciones y no debe limitarse a duplicar el riesgo y el beneficio presentado en las subsecciones mencionadas anteriormente.

##### **4.18.1. Contexto Riesgo-Beneficio - necesidad médica y alternativas importantes**

Esta sub-sección de la IPS (PSUR)/(PBRER) debe proporcionar una breve descripción de la necesidad médica del medicamento en las indicaciones aprobadas, incluyendo un resumen de las alternativas al tratamiento (médico, quirúrgico o de otro tipo; incluyendo el no-tratamiento).

##### **4.18.2. Análisis de la Evaluación Riesgo-Beneficio**

Una relación riesgo-beneficio es específico para una indicación terapéutica y una población determinada. Por lo tanto, para los productos aprobados para más de una indicación, la relación riesgo-beneficio debe ser evaluada y presentada para cada indicación individualmente. Si hay diferencias importantes en la relación riesgo-beneficio entre poblaciones dentro de una indicación, la evaluación de riesgo-beneficio debe ser presentada por población, si es posible.

La evaluación de riesgo-beneficio debe ser presentada y discutida de una manera que facilite la comparación de los beneficios y riesgos; y, se debe tener en cuenta los siguientes puntos:





- a. Considerar el contexto del uso del medicamento: la condición a tratar, prevenir, o diagnosticar; su gravedad y seriedad; y la población a tratar (relativamente sana; enfermedades crónicas, enfermedades raras);
- b. Con respecto al o los beneficios claves, tenga en cuenta su naturaleza, importancia clínica, la duración y generalización, así como la evidencia de la eficacia en los que no responden a otras terapias y terapias alternativas. Considere el tamaño del efecto. Si hay elementos individuales de beneficio, considerar todos (por ejemplo, para las terapias para la artritis reumatoide: reducción de los síntomas y la inhibición de la progresión radiográfica del daño articular);
- c. Con respecto al riesgo, considere su importancia clínica, (por ejemplo, la naturaleza de la toxicidad, la seriedad, la frecuencia, la previsibilidad, la evitabilidad, reversibilidad, impacto en los pacientes), y si surge de los ensayos clínicos en indicaciones no autorizadas o de las poblaciones, uso fuera de indicación, o mal uso;
- d. Los puntos fuertes, débiles e incertidumbre de la evidencia debe ser considerada cuando se está formulando la evaluación del riesgo-beneficio. Describir cómo la incertidumbre en el beneficio y riesgo impactan la evaluación. Debe ser discutida las limitaciones de la evaluación.

Proporcionar una explicación clara de la metodología y el razonamiento utilizado para desarrollar la evaluación del riesgo-beneficio:

- a. Los supuestos, consideraciones, y el juicio o la ponderación que apoyan las conclusiones de la evaluación de riesgo-beneficio deben ser claras;
- b. Si se proporciona una evaluación formal cuantitativa o semi-cuantitativa de riesgo-beneficio, un resumen de los métodos debe ser incluido;
- c. Las consideraciones económicas (por ejemplo, costo-efectividad) no deben ser consideradas en la evaluación de riesgo-beneficio.

Cuando hay nueva información importante o se ha sido solicitado un IPS (PSUR)/(PBRER) para este propósito, un análisis detallado de riesgo-beneficio debe ser presentado con base en datos acumulados.

En cambio, cuando poca información nueva se ha convertido en disponible durante el intervalo de informe, el objetivo principal de la evaluación de riesgo-beneficio puede consistir en una evaluación del intervalo de datos de seguridad actualizados.

#### 4.19. Conclusiones y acciones

Un IPS (PSUR)/(PBRER) debería concluir con las implicaciones de cualquier nueva información que haya surgido durante el intervalo de informe en términos de la evaluación global de riesgo-beneficio para cada indicación autorizada, así como en los subgrupos relevantes, si es el caso.

Basado en la evaluación de los datos de seguridad acumulados y el análisis de riesgo-beneficio, el titular de registro sanitario debe evaluar la necesidad de cambios en la información del producto de referencia y proponer cambios según corresponda.

Además, y en el caso de ser aplicable, las conclusiones deben incluir la propuesta(s) preliminar para optimizar o evaluar más a fondo la relación riesgo-beneficio de un nuevo debate con la autoridad competente y pertinente. Esto puede incluir propuestas adicionales de para minimización de riesgos.



Para los productos con una farmacovigilancia o plan de gestión de riesgos, las propuestas también deben ser consideradas para su incorporación al plan de farmacovigilancia y/o plan de minimización de riesgos, según sea el caso.

Los cambios propuestos a la información del producto de referencia deben ser descritos en esta sección del IPS (PSUR)/(PBRER). El apéndice regional debe incluir propuestas de información del producto (SmPC = ficha técnica y el prospecto), junto con información sobre los cambios en curso, cuando proceda.

#### 4.20. Anexos del IPS (PSUR)/(PBRER)

Un IPS (PSUR)/(PBRER) debe contener los siguientes anexos, según proceda, numeradas de la siguiente manera:

- a. Glosario;
- b. Tabulación resumida del acumulado de eventos adversos graves en los ensayos clínicos; y el resumen acumulativo tabulaciones resumidas de reacciones adversas graves y no graves de las fuentes de datos posteriores a la comercialización;
- c. Resumen tabulado de las señales de seguridad (si no están incluidos en el cuerpo del informe);
- d. Listado de todas las autorizaciones de comercialización estudios intervencionales y no intervencionales desarrollados por el titular, con el objetivo principal de identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo para la seguridad o confirmar el perfil de seguridad del medicamento o medir la efectividad de las medidas de gestión de riesgos, en el caso de los estudios no-intervencionales;
- e. Lista de las fuentes de información utilizadas para preparar el IPS (PSUR)/(PBRER).

En esta sección el titular de registro sanitario puede incluir los anexos con la información.

### 5. SISTEMAS DE CALIDAD PARA LOS IPS (PSUR)/(PBRER) EN EL NIVEL DE LOS TITULARES DE REGISTRO SANITARIO

Los titulares de registro sanitario deben contar con estructuras y procedimientos para la preparación, control de calidad, revisión y presentación de los IPS (PSUR)/(PBRER) incluido el seguimiento durante y después de su evaluación. Estas estructuras y procesos deben ser descritos por medio de políticas y procedimientos escritos en el sistema de calidad del titular de registro sanitario.

El sistema de calidad debe describir los vínculos entre los procesos, los canales de comunicación y las responsabilidades con el fin de reunir toda la información.

Hay una serie de áreas en el proceso de farmacovigilancia que puede afectar directamente la calidad de los IPS (PSUR)/(PBRER) , algunos ejemplos son la gestión de casos espontáneos y reportes de estudio, consulta de publicaciones, gestión de la señal, farmacovigilancia adicional y posterior a la comercialización y actividades de investigación, los procedimientos para la integración de la información sobre los beneficios y riesgos de todas las fuentes de datos disponibles y el mantenimiento de la información de producto. El sistema de calidad debe describir los vínculos entre los procesos, los canales de comunicación y las responsabilidades con el fin de reunir toda la información relevante para la elaboración de Informes Periódicos de Seguridad. Debe haber procedimientos documentados, incluyendo controles de calidad en

el lugar para comprobar la exactitud e integridad de los datos presentados en los Informes Periódicos de Seguridad. Para garantizar la integridad de los datos, una plantilla o un plan documentado para la elaboración de datos de diversas fuentes de datos se podrían desarrollar. La importancia de un enfoque integrado de evaluación para riesgo-beneficio debe sustentarse en procesos y cruzar la entrada del departamento de preparación de IPS (PSUR)/(PBRER).

El IPS (PSUR)/(PBRER) también debe contener la evaluación de problemas de seguridad específicos solicitados por las autoridades competentes, de conformidad con los plazos y procedimientos acordados. El titular de registro sanitario debe contar con mecanismos para garantizar que las solicitudes hechas por las autoridades competentes en el momento de su evaluación de los IPS (PSUR)/(PBRER) se tratan adecuadamente.

El suministro de los datos incluidos en las tablas resumidas deben someterse a la verificación de datos de origen contra la base de datos de seguridad del titular de registro sanitario para asegurar la exactitud del número de eventos / reacciones previstas. El proceso para la consulta de la base de datos de seguridad, los parámetros utilizados para la recuperación de los datos y el control de calidad realizado debe estar debidamente documentado.

Un sistema de calidad adecuado debe estar en su lugar a fin de evitar el incumplimiento de los requisitos tales como:

- a. Falta de presentación del IPS (PSUR)/(PBRER), presentación fuera del calendario de presentación o fuera de los plazos correctos (sin acuerdo previo con las autoridades competentes autoridades);
- b. Omisión injustificada de información requerida en el formato y contenido del IPS (PSUR)/(PBRER);
- c. Informes de mala calidad: mala documentación o información insuficiente o de evaluación previsto para llevar a cabo una evaluación exhaustiva de la nueva información de seguridad, señales, evaluación de riesgos, la evaluación de beneficios y el análisis beneficio-riesgo integrado, el uso incorrecto, falta de uso de la terminología médica estandarizada (por ejemplo MedDRA) y la segregación inadecuada de los casos sin factores de riesgo reportados en las revisiones acumulativas;
- d. Presentación de una IPS (PSUR)/(PBRER) que no se ha abordado las anteriores solicitudes de las autoridades competentes;
- e. Falta de una evaluación explícita de la relación beneficio-riesgo del medicamento; Falta de propuestas adecuadas para la información del producto local autorizado.

Cualquier desviación significativa de los procedimientos relativos a la preparación o presentación de los IPS (PSUR)/(PBRER) debe ser documentada y se debe tomar las medidas correctivas y preventivas adecuadas. Esta documentación debe estar disponible en todo momento.

Cuando los titulares de registro sanitario participan en acuerdos contractuales (por ejemplo licenciante-licenciatarario), respectivas responsabilidades para la preparación y presentación de la IPS (PSUR)/(PBRER) a las autoridades competentes deben estar claramente especificados en el contrato escrito, en el cual se debe detallar la opción de auditar el proceso de preparación del informe periódico de seguridad.

Cuando la preparación de la IPS (PSUR)/(PBRER) se delega a terceros, el titular de registro sanitario deberá asegurarse de que están sujetos a un sistema de calidad conforme a la

legislación vigente. Deben existir procedimientos explícitos y detallados acuerdos entre el titular de registro sanitario y de terceros. Los acuerdos podrán especificar en detalle las opciones para auditar el proceso de preparación de IPS (PSUR)/(PBRER).

## 6. CAPACITACIÓN DE LOS MIEMBROS DEL PERSONAL RELACIONADO CON EL PROCESO DE IPS (PSUR)/(PBRER)

Los Establecimientos Farmacéuticos que producen, importan, exportan, distribuyen, comercializan, almacenan, dispensan y expenden medicamentos en general, medicamentos biológicos, medicamentos con sustancias sujetas a fiscalización y productos naturales procesados de uso medicinal, deben de cumplir a través del representante legal y el responsable técnico Químico Farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico o el profesional responsable de farmacovigilancia, con la capacitación continua a los profesionales de salud que laboran en estos establecimientos en temas relacionados a Farmacovigilancia.

## 7. RELACIÓN ENTRE EL INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD Y EL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO (PGR)

Durante la preparación de un informe periódico de seguridad, el titular de registro sanitario, debe considerar si los riesgos identificados o potenciales discutidos dentro del informe son importantes y requieren una actualización del plan de manejo de riesgos. En estas circunstancias, una actualización del PGR incluyendo el nuevo problema de seguridad debe presentarse con el informe periódico de seguridad.

Si se identifican problemas de seguridad importantes durante la evaluación del informe periódico de seguridad, y no se realizó una actualización del PGR o no se ha presentado un PGR, se deben hacer las recomendaciones que se presentarán una actualización o un nuevo PGR dentro de un plazo definido.

Las secciones en común se identifican en la siguiente tabla:

Informes periódicos de seguridad	Planes de gestión de riesgo
Acciones tomadas en el intervalo del reporte por razones de seguridad	“Experiencia post-comercialización”, sección “Acciones tomadas por el titular de registro sanitario por razones de seguridad”
Exposición de pacientes acumulada y en el periodo que cubre el informe durante la experiencia post-comercialización	“Experiencia post-comercialización”, sección, “Exposición de pacientes post-comercialización (no estudios)”
Resumen de las preocupaciones de seguridad	“Resumen de las preocupaciones de seguridad” (tal como se incluyen en versión del PGR que estaba vigente en el comienzo del intervalo del informe periódico de seguridad)
Caracterización de riesgos	“Riesgos Identificados y potenciales”
Eficacia de la minimización de riesgos	“Medidas de Minimización de Riesgos” sección, “Evaluación de la eficacia de las actividades de minimización de riesgos”



Ciudad, dd/mm/aa

(NOMBRE DEL COORDINADOR)

**COORDINADOR TÉCNICO DE VIGILANCIA Y CONTROL POSTERIOR**  
**AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA - ARCSA**

Su despacho.

De mi consideración

En alcance a las observaciones recibidas al resumen ejecutivo o al Informe Periódico de Seguridad IPS (PSUR)/Informe Periódico de Evaluación de Beneficio – Riesgo (PBRER) mediante ..... (Nro. de Quipux – Nombre del producto), YO (NOMBRE/RAZÓN SOCIAL DEL TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO) entrego a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, las correcciones a las observaciones recibidas.

Nombre comercial del Medicamento:

Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del principio activo:

Número de Registro Sanitario:

Forma farmacéutica:

Concentración:

Periodo del informe:

Para los fines pertinentes se adjunta un CD con el resumen ejecutivo o el Informe Periódico de Seguridad IPS (PSUR)/Informe Periódico de Evaluación de Beneficio – Riesgo (PBRER) corregido, según corresponda.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente

*(Nombre y Apellido del titular del registro sanitario o responsable de farmacovigilancia)*

*E-mail: (DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO DEL RESPONSABLE DEL MEDICAMENTO)*

*Telf. Of.: (NÚMERO DEL TELÉFONO CONVENCIONAL LABORAL)*

*Telf. Cel.: (NÚMERO DE CELULAR)*

