

# ÁMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULADOR  
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS,  
EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

EDICIÓN ORDINARIA

LA HABANA 07/12/2015

AÑO XVI

NÚMERO: 00-252

SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmed.cu

ISSN 1684-1832

**INFORMACIÓN A LOS LECTORES:** En esta edición de nuestro Boletín se publica lo siguiente:

Contenido	Pág.
<b>RESOLUCIÓN No. 215/2015:</b> Aprueba y pone en vigor la Regulación M 81-15 <i>Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica. Medicamentos de uso humano</i> .....	1
<b>REGULACIÓN M 81-15</b> <i>Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica. Medicamentos de uso humano</i> .....	2
1. Generalidades.....	2
Objetivo.....	2
Alcance.....	2
2. Términos y definiciones.....	2
3. Responsabilidades.....	4
4. Organización y personal.....	6
5. Formación.....	6
7. Gestión de las sospechas de reacciones adversas.....	6
8. Gestión de los datos.....	7
9. Notificación expedita de reacciones adversas.....	7
10. Informes periódicos de seguridad (IPS).....	8
11. Evaluación beneficio-riesgo.....	9
12. Planes de gestión de riesgos (PGR).....	9
13. Especificaciones de seguridad.....	9
14. Plan de farmacovigilancia.....	9
15. Plan de minimización de los riesgos.....	9
16. Estudios Post-Autorización (EPA) observacionales y de seguridad (EPAS).....	10
17. Archivo.....	10
18. Garantía de Calidad.....	10
19. Acuerdos y contratos.....	11
20. Documentos de referencia.....	11
Anexo 1. Lista de chequeo para inspección de farmacovigilancia.....	12

REPÚBLICA DE CUBA  
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA  
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE  
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS  
MÉDICOS

RESOLUCIÓN No. 215/2015

**POR CUANTO:** Por Resolución No. 263 de fecha 11 de mayo del año 2011, puesta en vigor por el Ministro de

Economía y Planificación, se autorizó la fusión de las unidades presupuestadas denominadas Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, en forma abreviada BRPS, Centro de Control Estatal de Equipos Médicos en forma abreviada CCEEM y Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, y la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

**POR CUANTO:** Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, emitida por el Ministro de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, donde se dispuso que los bienes, recursos, derechos y obligaciones de toda índole de las unidades presupuestadas que se autorizaron a fusionar se transfieren al CECMED, el cual se subroga en sus lugares y grados a todos los efectos legales según corresponda.

**POR CUANTO:** Por Resolución No. 155 de fecha 27 de junio del año 2011, emitida por el Ministro de Salud Pública, el que suscribe fue designado como Director General del CECMED.

**POR CUANTO:** Por Resolución No. 487 de fecha 16 de octubre del año 2013, se aprobó por el Ministro de Economía y Planificación, la modificación del objeto social del CECMED que consiste en brindar servicios científicos y tecnológicos en la regulación, control y fiscalización de productos y servicios para la salud, así como emitir las correspondientes certificaciones.

**POR CUANTO:** Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, emitida por el Ministro de Salud Pública, se aprobaron y pusieron en vigor la misión y las funciones que rigen el funcionamiento del CECMED y dispuso en su RESUELVO SEGUNDO apartado 1 "establecer las disposiciones legales, técnicas y administrativas para el ejercicio de las funciones de regulación, fiscalización y vigilancia de productos y servicios para la salud humana así como su implementación, revisión y actualización sistemática en correspondencia con la política nacional y la práctica internacional".

**POR CUANTO:** La aplicación de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, por parte de la industria farmacéutica permitirá garantizar la calidad de la información de seguridad para la evaluación continua de los riesgos asociados a los medicamentos.

**POR TANTO:** En el ejercicio de las facultades que me están conferidas

RESUELVO

**PRIMERO:** Aprobar y poner en vigor la Regulación M 81-15 *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica. Medicamentos de uso humano*, la que se adjunta a la presente resolución y forma parte integrante de la misma.

**SEGUNDO:** Corresponde al CECMED, ejecutar y controlar el cumplimiento de lo dispuesto en la presente Resolución. Así como proponer cualquier modificación que considere pertinente para su perfeccionamiento.

**TERCERO:** Lo establecido en la presente Resolución entrará en vigor a los 180 días posteriores a la fecha de la firma y su implementación se realizará gradualmente según la estrategia que el CECMED establezca al efecto.

**COMUNÍQUESE** a todos los Titulares de Registro de Medicamentos de uso Humano, entidades distribuidoras e importadoras en el territorio nacional, así como a cualquier otra persona natural o jurídica que proceda.

La presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

**PUBLÍQUESE** en el Ámbito Regulador, órgano oficial del CECMED para su general conocimiento.

DADA en La Habana a los 7 días del mes de diciembre del año 2015.

“Año 57 de la Revolución”

**Dr. Rafael B. Pérez Cristiá**  
**Director General**

## **REGULACIÓN M 81-15 *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica. Medicamentos de uso humano***

### **1. Generalidades**

La aprobación de un medicamento para su comercialización implica que su eficacia ha sido demostrada y que los efectos indeseados detectados en los estudios pre-comercialización fueron aceptables, aunque esto no significa que su relación beneficio-riesgo sea definitiva.

La información obtenida en los ensayos clínicos hasta su aprobación por la autoridad correspondiente no permite predecir lo que pasará en la práctica clínica habitual con respecto a la aparición de reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo que son más factibles de detectar en las etapas de post-comercialización. Por tal razón es fundamental controlar la eficacia y seguridad de los tratamientos nuevos y todavía poco contrastados desde el punto de vista médico, en condiciones reales.

Para hacer frente a los riesgos derivados del uso de medicamentos se requiere una estrecha y eficaz colaboración entre las principales instancias involucradas. El éxito depende de que exista un compromiso permanente. Los responsables en este terreno deben trabajar concertadamente para anticipar, describir y satisfacer las demandas y expectativas de la población, de los administradores sanitarios, planificadores, y profesionales de la salud.

Un buen servicio de gestión de la seguridad de medicamentos y de farmacovigilancia es un requisito imprescindible para la detección precoz de los riesgos asociados a medicamentos y para la prevención de reacciones adversas a medicamentos (RAM). Además, es una ayuda a los profesionales sanitarios y a los pacientes para conseguir la mejor relación beneficio-riesgo con una terapia segura y efectiva.

La Farmacovigilancia (FV) es la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. Por lo tanto, todos los sectores participantes (autoridad sanitaria, fabricantes, titulares de Registro de Medicamentos, profesionales sanitarios y pacientes) tienen una responsabilidad compartida.

El titular del Registro de Medicamentos debe contar con un sistema apropiado de FV que le permita asumir sus responsabilidades y obligaciones y asegurar la adopción de las medidas oportunas cuando sea necesario.

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) en su accionar como Autoridad Reguladora Nacional (ARN), coordina y es el efector principal del sistema de Vigilancia Post-comercialización de Medicamentos en Cuba. Este sistema funciona como una red con la participación de diferentes efectores centrales con funciones y responsabilidades bien definidas.

Se hace necesario entonces, destacar a la Industria Farmacéutica como un actor primordial en la vigilancia de la seguridad de sus productos. Por lo que es importante disponer de un conjunto de requisitos y actividades relacionadas que aseguren que los productos farmacéuticos sean consistentemente evaluados desde el punto de vista de la seguridad, el CECMED ha desarrollado estas pautas desde la visión de la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud, al considerar que la FV es un componente esencial de los programas de salud pública.

### **Objetivo**

Las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (BPFV) para la industria farmacéutica en el ámbito nacional se establecen con el objetivo de facilitar el desarrollo, mejorar y fortalecer la Farmacovigilancia. Constituyen un conjunto de estándares referentes a la organización y funcionamiento de esta actividad, por cuyo cumplimiento responden los Titulares de Registro de Medicamentos.

La aplicación de estos principios por parte de la industria farmacéutica permitirá garantizar la calidad de los datos de seguridad para la evaluación continua de los riesgos asociados a los medicamentos de los que es Titular.

### **Alcance**

Aplican a todos los Titulares de Registro de Medicamentos de uso humano, fabricantes, así como a las entidades distribuidoras e importadoras en el territorio nacional.

### **2. Términos y definiciones**

2.1 Acontecimiento adverso (AA): Cualquier incidencia perjudicial para la salud que se presente en un paciente o

sujeto de una investigación clínica al que se ha administrado un medicamento, aunque no tenga necesariamente una relación causal con dicho tratamiento. Puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), o cualquier síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento (en investigación), esté o no relacionado con el medicamento (en investigación). También se conoce como evento adverso.

2.2 Alerta o Señal: Información comunicada de una posible relación causal entre un evento adverso y un medicamento, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información.

2.3 Auditoría: Examen independiente y sistemático de las actividades y documentos relacionados con el sistema de farmacovigilancia, con el fin de determinar si las actividades fueron realizadas y si los datos fueron registrados, analizados, evaluados, y comunicados correctamente, de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del Titular de un Registro de Medicamentos, las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia y la normativa vigente. También se entiende como proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias de la auditoría y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar la extensión en que se cumplen los criterios de auditoría.

2.4 Autoridad Reguladora Nacional (ARN): Entidad nacional oficial que administra y desarrolla actividades reguladoras de medicamentos y que incluye las siguientes funciones básicas: licencia de productos, acceso a laboratorios de control, inspección de Buenas Prácticas, autorización de ensayos clínicos, liberación de lotes, vigilancia postcomercialización y sistema regulador. En Cuba, es el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) la autoridad nacional designada por el Ministerio de Salud Pública para cumplir estas funciones.

2.5 Balance o relación beneficio-riesgo: Valoración de los efectos terapéuticos favorables del medicamento en relación con los riesgos asociados a su utilización.

2.6 Base de datos de Farmacovigilancia: Sistema informático que permite el Registro de notificaciones de sospechas de reacciones adversas, una vez evaluadas y codificadas, y la generación de alertas o señales.

2.7 Buenas prácticas de farmacovigilancia (BPFV): Conjunto de normas o recomendaciones destinadas a garantizar la autenticidad y la calidad de los datos recogidos en farmacovigilancia, que permitan evaluar en cada momento los riesgos asociados a la utilización de los medicamentos; la confidencialidad de las informaciones relativas a la identidad de los pacientes y profesionales sanitarios; así como el uso de criterios homogéneos en la gestión de la información de farmacovigilancia.

2.8 Causalidad o imputabilidad: Resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la

relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. El sistema cubano de farmacovigilancia utiliza cinco categorías: definitiva, probable, posible, condicional y no relacionada.

2.9 Comunicación del riesgo: Intercambio de información relativa al riesgo y a la administración del mismo entre quienes toman las decisiones y otras partes.

2.10 Comunicación expedita: Comunicación rápida, libre de trámites administrativos, de casos individuales o series de casos de reacciones o eventos adversos graves e inesperados procedentes tanto de notificaciones espontáneas como de investigaciones clínicas o epidemiológicas independiente del diseño y objetivo.

2.11 Comunicación periódica: Información que los Subsistemas de Vigilancia establecidos, deben enviar al CECMED de manera sistemática con una frecuencia definida con el objetivo de informar las estadísticas de cada subsistema y en la que se realizará una valoración de los riesgos asociados a los medicamentos y se brindarán recomendaciones o propuestas de Medidas Sanitarias de Seguridad en los casos que se sospeche o compruebe la existencia de un riesgo para la Salud Pública.

2.12 Estudio observacional: Estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

2.13 Estudios de Vigilancia Post-Autorización (EPA): Cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado. Este estudio podrá adoptar la forma de un ensayo clínico o un estudio observacional.

2.14 Estudios de Vigilancia Post-Autorización de Seguridad (EPAS): Estudio farmacoepidemiológico o ensayo clínico efectuado de conformidad con las disposiciones del Registro de Medicamentos y realizado con el propósito de identificar, caracterizar o cuantificar los riesgos asociados a los medicamentos autorizados.

2.15 Fabricante: Entidad que lleva a cabo operaciones de producción, envasado, etiquetado y re-etiquetado de productos farmacéuticos. Persona jurídica o entidad encargada de realizar al menos una de las etapas de fabricación de un producto.

2.16 Farmacovigilancia (FV): Es la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

2.17 Farmacovigilancia intensiva/activa: Método de la farmacovigilancia que consiste en obtener información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de manera sistemática, de calidad y completa, caracterizada por su elevada sensibilidad y fiabilidad, especialmente cuando se hace necesario determinar la frecuencia de las reacciones adversas, identificar factores predisponentes o patrones de uso de medicamentos, entre otros.

2.18 Garantía de calidad: Todas aquellas acciones planificadas y sistemáticas que se establecen a fin de asegurar que las actividades de FV se realizan y se documentan de acuerdo con las BPFV y los requisitos reguladores pertinentes.

2.19 Gravedad o intensidad de la reacción adversa: Es la magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en un individuo, pudiéndose clasificar según afecte o no y en qué medida, al desarrollo de la actividad cotidiana del paciente. Se clasifican en leves, moderadas, graves y mortales.

2.20 Grupo de expertos: Grupo formado por científicos relevantes en su campo para evaluar una temática determinada.

2.21 Informe periódico de seguridad (IPS): Es un resumen de la información global actualizada sobre la seguridad de una especialidad farmacéutica, realizado por el Titular del Registro o Fabricante, dado por la necesidad de disponer de datos con el objetivo de evaluar su relación beneficio-riesgo.

2.22 Información Básica de Seguridad del Producto (IBSP): Es toda la información relativa a la seguridad del producto contenida en la información administrativa o en el Resumen de las Características del Producto (RCP) y por la que se determina si una reacción adversa es referenciada o no referenciada.

2.23 Medicamento de uso humano: Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en, o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.

2.24 Minimización de riesgos: Conjunto de actividades realizadas para reducir la probabilidad de que ocurra una reacción adversa o, en caso de que ésta se produzca, reducir su gravedad.

2.25 Plan de Gestión de Riesgo (PGR): Documento en el que el Titular del Registro de medicamentos especifica los riesgos importantes del medicamento, identificados o potenciales, y señala la información relevante de seguridad no disponible; establece un plan para la realización de las actividades de FV necesarias a fin de identificarlos, caracterizarlos o cuantificarlos, e incorpora, en caso necesario, un programa específico de prevención o minimización de riesgos, incluyendo las actividades de formación e información a profesionales y usuarios en el contexto de dicho plan y la evaluación de la efectividad de las medidas adoptadas.

2.26 Procedimiento normalizado de operación (PNO): Instrucciones escritas y detalladas para llevar a cabo una actividad específica.

2.27 Reacción adversa a medicamentos (RAM): Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas.

2.28 Reacción adversa grave: Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituya una anomalía congénita o defecto del nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

2.29 Reacción adversa inesperada: Es una reacción adversa cuya naturaleza, intensidad y severidad no son consistentes con la información que se posee sobre el fármaco, ni es esperada por las características del medicamento; es aquella que no se menciona en la IBSP del producto.

2.30 Reacción adversa no referenciada: Es la reacción adversa cuya naturaleza, intensidad, especificidad o desenlace no son consistentes con lo declarado en la IBSP. También incluye reacciones relacionadas farmacológicamente que se mencionan en la IBSP pero que no han ocurrido específicamente con el producto.

2.31 Responsable de farmacovigilancia (RFV): Persona adecuadamente cualificada como responsable en materia de farmacovigilancia de manera permanente y continua. El CECMED tendrá un Registro actualizado de estos responsables.

2.32 Resumen de las Características del Producto (RCP): Información de un medicamento aprobada por el CECMED una vez que se evalúa y aprueba para la comercialización como base de la información a los profesionales de salud, para que el mismo sea prescrito, dispensado y utilizado de forma racional, segura y efectiva.

2.33 Titular del Registro de Medicamentos: Persona jurídica nacional o persona natural o jurídica extranjera autorizada por las autoridades competentes, a fabricar o comercializar medicamentos a quien se otorga el Registro Sanitario.

2.34 Vigilancia del medicamento durante la comercialización (Vigilancia postcomercialización): Recopilación y evaluación sistemática de la información sobre la calidad, efectividad y seguridad de los medicamentos durante su comercialización.

### 3. Responsabilidades

3.1 Responsabilidades del Titular del Registro de Medicamentos.

La responsabilidad legal para el cumplimiento de las obligaciones de FV recae siempre en el Titular del Registro de Medicamentos reconocido en el CECMED.

Debe disponer de un sistema de FV documentado que le permita asumir sus responsabilidades y obligaciones con

respecto a los medicamentos autorizados en Cuba y asegurar la adopción de las medidas oportunas cuando sea necesario.

El Titular de un Registro de Medicamentos debe garantizar que cualquier información relevante en el balance beneficio-riesgo de un medicamento se notifique al CECMED, de acuerdo con los plazos y procedimientos establecidos legalmente.

Varios Titulares de Registro de Medicamentos pueden acordar utilizar y compartir el mismo sistema de FV, siempre que esté adecuadamente documentado. Se deberá informar a su RFV al respecto.

El Titular de un Registro de Medicamentos deberá:

a) Designar una persona calificada como Responsable de Farmacovigilancia (RFV) y garantizar su disponibilidad, de manera permanente y continua, o a tiempo parcial.

- El RFV será el interlocutor válido en materia de FV ante el CECMED.

- Se comunicará el nombre y los datos de contacto del RFV (dirección, teléfono, dirección de correo electrónico), así como los cambios que se produzcan, al CECMED. Dispondrá del documento acreditativo de dicha comunicación.

- Facilitará al RFV los recursos necesarios para el ejercicio de sus funciones, deberá contar como mínimo con acceso a una computadora con correo electrónico y acceso a línea de teléfono para reportar las reacciones de forma expedita y periódica.

- Garantizará que el RFV tenga acceso a toda la información relevante de los medicamentos de los cuales es Titular, incluyendo los RCP, la base de datos de reacciones adversas, las cifras de ventas, información de búsquedas bibliográficas en revistas biomédicas, información de seguridad procedente de ensayos clínicos, estudios observacionales y de problemas de calidad que puedan desencadenar problemas de seguridad para el paciente.

- Otorgará al RFV la autoridad suficiente para el ejercicio de sus funciones.

b) Disponer de un sistema adecuado de FV que les permita asumir sus responsabilidades y obligaciones en relación con los medicamentos que tiene autorizados en el mercado, y asegurar la adopción de las medidas oportunas cuando sea necesario, aun en ausencia del RFV. En el caso de que tenga asignado de forma permanente un sustituto del RFV, se comunicará tal como se indica en el apartado 3.1 a

c) Contar con un grupo de trabajo en FV, que además del RFV, estará integrado por especialistas de las áreas de Calidad, Registro e Investigación y Desarrollo y por cualquier otro especialista que considere la dirección del mismo.

d) Garantizar que todo el personal que trabaje para el Titular del Registro de Medicamentos tenga la formación en FV adecuada a sus responsabilidades.

e) Asegurar que se establecen y se siguen procedimientos normalizados de operación (PNO) para las principales actividades del sistema de FV.

f) Garantizar un sistema de archivo que permita conservar adecuadamente toda la documentación relacionada con las responsabilidades y actividades de FV. Las responsabilidades en la gestión del archivo tienen que estar definidas por escrito.

g) Establecer un programa de auditorías, con el fin de garantizar que el sistema de FV se adecua a las BPFV y a la legislación vigente.

h) Documentar cualquier transferencia de actividades en materia de FV a un tercero mediante un acuerdo escrito firmado por representantes de ambas partes, en el que se especifiquen las responsabilidades de cada una de ellas y la información a intercambiar.

### 3.2 Funciones del Responsable de Farmacovigilancia.

El RFV será el interlocutor válido en materia de FV ante el CECMED. Actuará como punto de contacto para las inspecciones de FV realizadas en el territorio nacional.

El RFV debe garantizar el cumplimiento de las siguientes actividades:

a) Establecer y mantener un sistema de FV, de acuerdo a los estándares de la legislación vigente y de las BPFV. Comunicar al Titular del Registro de Medicamentos las necesidades que en su caso se generen a fin de que el sistema sea operativo y eficaz.

b) Recopilar, gestionar, evaluar y notificar al CECMED, de forma expedita, periódica, o cuando se requiera, cumpliendo los plazos previamente establecidos en la legislación vigente las RAM comunicadas.

c) Revisar periódicamente la literatura científica sobre RAM de los principios activos de los que es Titular.

d) Elaborar o revisar informes periódicos de seguridad (IPS) y presentarlos a las autoridades reguladoras correspondientes.

e) Responder, en tiempo y forma, cualquier petición de información de las autoridades competentes en materia de seguridad de medicamentos.

f) Evaluar permanentemente la relación beneficio-riesgo durante el período de post-autorización, y comunicar inmediatamente al CECMED cualquier información que pudiera suponer un cambio en dicha relación, de acuerdo a la regulación vigente.

g) Asegurar el cumplimiento de las medidas reguladoras adoptadas por razones de seguridad para los medicamentos de cuya FV es responsable, así como todas aquellas medidas y estudios incluidos en el plan de gestión de riesgos y que se prevean realizar en el país.

h) Implementar los criterios de identificación y de valoración de la gravedad de las sospechas de reacciones adversas y señales de alerta.

i) Revisar y supervisar el diseño y la información de seguridad derivada de los EPAS de los que el Titular del Registro de Medicamentos sea promotor.

#### 4. Organización y personal

4.1 El Titular del Registro de Medicamentos debe poner a disposición del RFV los recursos humanos y materiales requeridos para llevar a cabo sus funciones.

4.2 Debe disponer de un organigrama actualizado que refleje la relación jerárquica existente entre el RFV, la dirección, el resto de las áreas y departamentos y la persona responsable de FV del área de calidad y asuntos regulatorios de la oficina central, en los casos procedentes.

4.3 El RFV debe tener formación universitaria, y experiencia/capacitación en FV. Dicha experiencia y formación deben estar documentadas. Si el RFV no tiene perfil médico, se debe establecer y documentar el mecanismo de cooperación con expertos que posean esta calificación.

4.4 El sustituto del RFV, deberá tener la formación adecuada en FV.

4.5 El personal de FV debe conocer las funciones y responsabilidades que le han sido asignadas y especificadas por escrito en las descripciones de los puestos de trabajo (DPT) que deben estar aprobados por la Dirección. Las DPT estarán firmadas por la persona que ocupa el puesto y por el director.

4.6 Se debe mantener un Registro actualizado con la titulación, el curriculum vitae y la DPT de todo el personal de FV.

#### 5. Formación

5.1. El Titular del Registro de Medicamentos debe garantizar que el personal de FV conozca las normas de BPFV y la legislación vigente nacional en esta materia.

5.2. Deben disponer de un plan de capacitación inicial y continuada en FV, tanto para el personal de FV, como para el resto del personal. Este plan debe ser elaborado por el RFV.

5.3. Todo el personal que pueda recibir información sobre una RAM, debe recibir formación inicial y continuada sobre cómo notificar al RFV.

5.4. Deben conservarse Registros de la fecha y del contenido de la formación impartida, firmados por el capacitador y los asistentes.

5.5. Debe evaluarse la formación impartida, por ejemplo mediante un cuestionario o la demostración en la práctica de los conocimientos adquiridos.

#### 6. Procedimientos normalizados de operaciones

6.1 El Titular del Registro de Medicamentos debe disponer de procedimientos aprobados por la dirección de la entidad, que describan de manera adecuada las funciones y actividades que se lleven a cabo en FV. El RFV debe conocerlos para asegurar su consistencia y cumplimiento. Así mismo, debe asegurar su implementación.

6.2 Los procedimientos de farmacovigilancia tienen que estar actualizados de acuerdo con el estado científico actual y la legislación vigente. Las revisiones seguirán lo estipulado en el punto anterior. Deberá mantenerse un archivo de estos, durante el tiempo especificado en el apartado 17 (Archivo).

6.3 Los procedimientos de farmacovigilancia tienen que estar a disposición del personal que realiza las tareas descritas en su puesto de trabajo.

6.4 El RFV y todas las personas implicadas en el sistema de FV, deben estar formados en estos PNO cuyo conocimiento debe quedar documentado. Tienen que llevar a cabo sus funciones y tareas, de acuerdo con lo establecido en los mismos.

6.5 Los procedimientos de operación tienen que cubrir como mínimo las funciones y actividades de FV. Pueden ser específicos o englobar varias de ellas:

a) Actividades del RFV y procedimiento a seguir en su ausencia. Comunicación de los datos del RFV al CECMED

b) Recopilación, codificación, Registro, evaluación, seguimiento, detección de duplicados y notificación de RAM procedentes de cualquier fuente

c) Gestión de notificaciones expeditas de RAM

d) Contenido, preparación, aprobación y envío de IPS

e) Gestión de solicitudes de información de las autoridades sanitarias.

f) Evaluación permanente del perfil de seguridad de sus medicamentos:

- Identificación y revisión de señales
- Evaluación de la relación beneficio-riesgo
- Comunicación de cambios en la relación beneficio-riesgo de los medicamentos a las Autoridades competentes y a los Profesionales Sanitarios.

g) Elaboración, implantación y seguimiento de los planes de FV y de gestión de riesgos.

h) Adopción y seguimiento de medidas reguladoras adoptadas por motivos de seguridad.

i) Restricciones urgentes por motivos de seguridad y modificaciones de las condiciones de autorización en aspectos de FV.

j) Coordinación entre los departamentos correspondientes ante problemas de seguridad relacionados con aspectos de calidad de los medicamentos.

k) Gestión y uso de bases de datos de FV: validación, utilización, mantenimiento, seguridad, copias de seguridad y recuperación de datos.

l) Estudios post autorización (EPA y EPAS) de tipo observacional.

m) Formación en farmacovigilancia.

n) Gestión del archivo de documentación en farmacovigilancia.

#### 7. Gestión de las sospechas de reacciones adversas

7.1 Deben establecerse los mecanismos necesarios para que el sistema de gestión de RAM incluya las procedentes de:

- Notificación espontánea de un profesional sanitario, a través de las visitas post-ventas, vía telefónica, del Titular del Registro de Medicamentos, del resto del personal del laboratorio fabricante y otras fuentes de información;
- Estudios post autorización observacionales;
- Publicaciones científicas;
- Autoridades reguladoras.

7.2 Se deben recoger todas las RAM, incluidas las producidas por uso incorrecto, dependencia y abuso de los medicamentos, uso fuera de las condiciones autorizadas, errores de medicación, medicamentos extranjeros, o exposición durante el embarazo o lactancia u otra condición fisiológica o patológica que se considere un riesgo.

7.3 La gestión de RAM debe realizarse de acuerdo con el principio de veracidad de los datos suministrados y la información debe poder ser contrastada con la documentación fuente.

7.4 El RFV debe asegurar que cada comunicación de RAM recibida se registra, fecha y asigna un número de identificación correlativo para mantener su trazabilidad.

7.5 Para las notificaciones espontáneas se deberá tener en cuenta la relación de causalidad o imputabilidad (ver glosario). No se notificarán las no relacionadas.

7.6 Para cualquier RAM, inicial o de seguimiento, el RFV debe asegurar que se descarta la duplicidad del caso, recopila toda la información necesaria y evalúa su gravedad, si es esperada o inesperada y si está referenciada o no, según el documento de información básica de seguridad del producto (IBSP).

7.7 A partir de esta evaluación y para cada RAM, el RFV debe asegurar que se valora si se debe notificar de forma expedita. En ese caso se hará de acuerdo con las normativas vigentes.

7.8 El RFV debe asegurar que se hace un seguimiento adecuado de la evolución y desenlace de cada caso grave o serie de casos. La información de seguimiento adicional que se reciba quedará registrada y fechada de igual forma que la información inicial.

7.9 Todos los documentos o Registros relacionados con una misma RAM a un medicamento tienen que conservarse conjuntamente, o bien de manera que puedan localizarse fácilmente, establecer su trazabilidad y que pueda realizarse un seguimiento de todas las actividades relativas a su recepción, evaluación y notificación.

7.10 Cuando se reciba información directamente de un paciente /población que notifique una RAM, se obtendrá el permiso del paciente para contactar con el profesional sanitario responsable del seguimiento clínico para obtener información adicional.

## 8. Gestión de los datos

8.1 El sistema de gestión de datos de RAM debe asegurar la integridad, exactitud, fiabilidad, consistencia y confidencialidad de toda la información.

8.2 La gestión de los datos debe hacerse de forma que se

garantice la confidencialidad de los datos de carácter personal del paciente y del notificador de acuerdo con la legislación vigente.

8.3 Se debe contar con un sistema que impida el acceso de personas no autorizadas a los datos. Debe existir una lista actualizada de individuos autorizados con su correspondiente nivel de acceso al sistema.

8.4 El sistema de gestión de datos debe permitir la búsqueda rápida y selectiva de información según criterios de procedencia, características generales del paciente (sexo, edad), fármacos sospechosos, RAM, fechas de ocurrencia, secuencia temporal, causalidad, gravedad, frecuencia, fechas de notificación. Acorde a los requisitos mínimos necesarios para una notificación de calidad.

8.5 Los sistemas informatizados de gestión de datos tendrán que estar en correspondencia con los aprobados por el CECMED.

8.6 Se realizarán regularmente copias de seguridad de los datos, en soportes diferentes a la propia computadora del RFV.

8.7 Cualquier proceso de migración de datos a otro sistema debe estar documentado y aprobado.

8.8 Los datos registrados en el sistema informatizado deben estar identificados con su autor, y fecha.

8.9 Debe existir un Registro de datos auditable.

8.10 Se dispondrá de un procedimiento alternativo de gestión de datos en caso de fallo temporal del sistema, que permita garantizar el cumplimiento de las obligaciones legales de FV.

8.11 Se garantizará una adecuada formación y entrenamiento del personal, adaptados a sus responsabilidades en el uso de los sistemas informatizados de gestión de datos.

8.12 Se dispondrá de procedimientos de operación que describan todas las actividades relacionadas con los sistemas informatizados.

## 9. Notificación expedita de reacciones adversas

9.1 El Titular de Registro de Medicamentos tiene la responsabilidad de comunicar al CECMED de forma expedita y periódica, las sospechas de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, fallas de eficacia, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamentos, incluyendo vacunas de las que tengan conocimiento, de acuerdo a lo dispuesto en la normativa vigente relacionada con los requisitos para la comunicación expedita y periódica de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamentos durante la comercialización.

9.2 Las notificaciones (expeditas y periódicas) recibidas en el CECMED, en su condición de efector principal, serán comunicadas a los diferentes subsistemas de vigilancia según corresponda para su investigación. Cualquier notificación expedita debe cumplir los requisitos establecidos en dicha regulación en lo que concierne al tipo de reporte de caso o series de casos, a la información mínima que contiene, el criterio de gravedad

utilizado en el sistema de vigilancia, los plazos de notificación para la misma y el formato electrónico oficial del país o el diseñado en caso de estudio clínico o investigación activa del producto. Los Titulares de Registro de Medicamentos utilizarán la terminología de seguridad aceptada por el CECMED.

9.3 El Titular de Registro de Medicamentos debe contar con un algoritmo de manejo para RAM graves y donde se encuentre bien identificado el profesional (nombre, teléfono, correo electrónico, forma de localización) al cual se deben notificar dichos reportes. El algoritmo puede estar documentado de forma independiente o incluido en el PNO de vigilancia de eventos adversos propio del laboratorio.

9.4 Los reportes de RAM graves que el Titular de Registro de Medicamentos reciba se deben de informar de forma inmediata (preferiblemente en las primeras 24 horas y en un plazo no mayor a 72 horas de conocido el evento) al CECMED vía telefónica o por correo electrónico. Se considera la fecha de entrada el día en que se obtiene la información mínima necesaria del caso grave. Los intentos de contacto con el notificador deben quedar registrados. Las notificaciones incluirán, si se conocen, el nombre comercial, principio activo, la concentración, la forma farmacéutica de los medicamentos implicados así como la dosis administrada.

9.5 El Titular de Registro de Medicamentos debe proceder a realizar un análisis del caso, con apoyo de los expertos de FV y expertos externos y mantener un Registro de la investigación. No deben pasar 30 días naturales entre la fecha de notificación y el envío al CECMED de las conclusiones del caso.

9.6 El Titular de Registro de Medicamentos deberá tener constancia en cada caso grave de la notificación del mismo impresa o en formato electrónico, del resumen del caso y la información adicional de la investigación, así como del acta de conclusiones de la investigación en la que participaron los expertos propios y externos.

9.7 Normalmente las faltas de eficacia no se deben notificar de forma expeditiva. No obstante, la falta de eficacia de anticonceptivos hormonales, de vacunas y de ciertos medicamentos usados en enfermedades que amenazan la vida del paciente (por ejemplo, antiinfecciosos en los que se demuestre que el germen es resistente cuando previamente no lo era y los anestésicos) se deben notificar de manera expedita. En cualquier caso, deben describirse en los IPS.

9.8 Las notificaciones de reportes no graves deberán enviarse por vía electrónica al CECMED de manera trimestral; se enviarán los reportes en la base de datos electrónica utilizada para FV y aprobada por el CECMED.

9.9 El Titular de Registro de Medicamentos deberá además realizar un seguimiento de la bibliografía científica mundial, con el fin de identificar los casos publicados de reacciones adversas en los que existan sospechas razonables de que el causante es un principio activo de un medicamento de cuyo Registro sea titular.

9.10 El Titular de Registro de Medicamentos debe notificar al CECMED aquellas RAM ocurridas con sus productos fuera del país, como parte de la serie de reportes que notifica con frecuencia trimestral.

## 10. Informes periódicos de seguridad (IPS)

10.1 Los IPS recogen la experiencia internacional y nacional sobre la seguridad de una especialidad farmacéutica a partir de su Registro. La elaboración de este tipo de informes es de vital importancia para facilitar la evaluación de señales de seguridad relacionadas con el uso de los medicamentos, por ejemplo: detección de reacciones adversas de baja frecuencia de aparición que pueden resultar significativas, detección de RAM tipo señal, de aparición tardía, graves/mortales que ameriten algún cambio en las indicaciones de seguridad del producto o bien, la realización de planes de acción con el objetivo de prevenirlas.

10.2 El Titular de Registro de Medicamentos debe presentar al CECMED todas las RAM nacionales e internacionales, acorde al tipo de empresa farmacéutica de que se trate, mediante un IPS, de acuerdo a la regulación vigente sobre los requisitos para la presentación de IPS de medicamentos.

10.3 El Titular de Registro de Medicamentos debe incluir en un solo IPS los datos relativos a todos los medicamentos de los que sea titular que contengan un mismo principio activo. No obstante, cuando se considere relevante para su evaluación, los datos de combinaciones a dosis fijas, formas farmacéuticas, vías de administración o indicaciones terapéuticas distintas, se podrán presentar en secciones diferenciadas del IPS, o en IPS separados.

10.4 El Titular de Registro de Medicamentos debe identificar el documento de IBSP y la versión utilizada para la clasificación de las reacciones adversas como referenciadas/descritas o no referenciadas/descritas, e incluirlo como anexo en el IPS.

10.5 El Titular de Registro de Medicamentos debe elaborar y presentar los IPS con el contenido, frecuencia y plazos que establece la regulación vigente.

10.6 Cuando los nuevos hallazgos de seguridad del IPS sean significativos, el RFV informará al Titular de Registro de Medicamentos para que éste realice, si procede, las modificaciones pertinentes en el RCP y la IBSP, mediante la notificación por escrito al CECMED de dicho cambio.

10.7 El RFV debe aprobar los IPS de conjunto con el especialista de Registro del Titular de Registro de Medicamentos y los mismos estarán sujetos a controles de la veracidad y calidad de los contenidos del documento a partir de la garantía de calidad del sistema en el laboratorio y deberá quedar documentada con la fecha y firma del RFV en la carta de presentación del IPS al CECMED.

10.8 El Titular de Registro de Medicamentos debe contar con un cronograma de elaboración de IPS y tener identificados los productos de acuerdo al tiempo de permanencia en el mercado y tipo (biológico y biotecnológico, margen de seguridad estrecho).

10.9 En el caso de los productos con más de 5 años en el mercado, se debe contar con un resumen de la evaluación de la seguridad del producto que deberá ser enviada al departamento de vigilancia postcomercialización del CECMED con frecuencia anual.

## 11. Evaluación beneficio-riesgo

11.1 En la evaluación del riesgo, un tópico importante es establecer y juzgar si el riesgo identificado y cuantificado, es aceptable para la sociedad y en qué condiciones. Además de los datos sobre el riesgo del medicamento, debe considerarse su beneficio potencial y los riesgos y beneficios de las alternativas terapéuticas cuando existan.

11.2 La evaluación de la relación beneficio-riesgo es un proceso que requiere datos, a los que hay que añadir un elemento de valor. Para la evaluación de la aceptabilidad social de los riesgos asociados es necesario utilizar el asesoramiento de expertos o comités de expertos.

11.3 El Titular de Registro de Medicamentos debe contar para esto con los expertos internos y externos nombrados.

## 12. Planes de gestión de riesgos (PGR)

12.1 Los PGR se deben ajustar a los requisitos establecidos en el presente documento.

12.2 Las actividades relacionadas con la gestión del riesgo incluyen: elaboración, aprobación y envío de documentos informativos sobre seguridad de los productos, gestión de respuesta a las solicitudes de información por parte de los notificadores y del público en general, comunicación de restricciones urgentes a medicamentos por motivos de seguridad y modificaciones de las condiciones de autorización relativas a farmacovigilancia, evaluación y comunicación inmediata de cambios en la relación beneficio-riesgo de los medicamentos, coordinación de procesos de capacitación y entrenamiento en FV.

12.3 El PGR consta de dos partes principales, en la primera se debe incluir las especificaciones de seguridad del producto y el plan de FV; y en la segunda parte se debe evaluar la necesidad de actividades de minimización de riesgo y si aplica, describir el Plan de Minimización de Riesgos.

## 13. Especificaciones de seguridad

Las especificaciones de seguridad se declararán en el IBSP; las mismas provienen de la información revisada de la molécula original, la información de los ensayos clínicos al producto y de los IPS previos. Cada medicamento debe contar con una buena descripción en el RCP de los usos del mismo y de su seguridad y eficacia. Además, contará con actualizaciones constantes provenientes de las evaluaciones post comercialización, con los nuevos beneficios, formulaciones e indicaciones, entre otras.

## 14. Plan de farmacovigilancia

En el plan de FV se deben especificar, para cada riesgo identificado o potencial, las medidas específicas que se utilizarán para caracterizar los riesgos y ampliar la información correspondiente a la seguridad del producto.

Se incluirán aquellas investigaciones de FV activa que se requieran cuando se trate de un producto de reciente incorporación al mercado, porque esté presente alguna RAM de interés para la vigilancia y protección de la salud, o porque sea interés del Titular del Registro del Medicamento, o del CECMED vigilar de forma intensiva.

## 15. Plan de minimización de los riesgos

15.1 Consiste en un programa estratégico de seguridad para alcanzar metas y objetivos específicos y para minimizar los riesgos conocidos de los medicamentos mientras se preservan sus beneficios. Se considera un plan selectivo de acción de seguridad.

15.2 Es recomendable que este plan se desarrolle con objetivos prácticos, específicos y medibles para poder alcanzar las metas, lo que dependerá del tipo, frecuencia y severidad del riesgo específico. Actualmente, se usa una variedad de herramientas en los planes de minimización de los riesgos, que comprenden:

a) Educación orientada y dirigida a comunicar los riesgos y los comportamientos de seguridad a los profesionales de la salud, mediante cartas y entrenamientos específicos, sistemas de recordatorio de procesos, o adopción de usos y prescripciones que reduzcan el riesgo.

b) Sistemas de acceso que guíen el uso, la prescripción y la dispensación de los medicamentos a las poblaciones adecuadas y que el acceso les confiera mayores beneficios y minimice los riesgos particulares. En el diseño del plan, siempre se debe analizar caso por caso de acuerdo al medicamento.

c) Diseño de estrategias de prevención, ya que una parte importante de los acontecimientos adversos está dado por errores en las prácticas de utilización y reacciones adversas evitables. Puede incluir programas de FV intensiva o de seguimiento de reacciones adversas específicas, seguimiento de medicamentos de estrecho margen de seguridad o nuevos y seguimiento de grupos de población vulnerables. Respecto a las reacciones adversas no evitables, se debe pretender al menos su detección precoz, lo que no deja de ser una medida de prevención de la magnitud del daño.

15.3 El Titular de Registro de Medicamentos deberá tener una carpeta con las actividades planificadas para cada producto que lleve un plan de minimización de riesgos, con su correspondiente cronograma y con los informes de cierre de las mismas.

15.4 Las actividades relacionadas con los PGR (estudios finalizados con sus resultados, estudios que se estén llevando a cabo con detalles del protocolo, informes parciales, procedimientos para la notificación de RAM que se hayan corregido o modificado, así como las actividades descritas en el plan de minimización de riesgos) podrán ser objeto de inspección y auditoría de FV.

15.5 Las posibles actualizaciones del PGR se reflejarán en los correspondientes IPS. Si no hay ninguna actualización en el período cubierto por un IPS, también se indicará.

15.6 El RFV debe conocer los PGR de los medicamentos registrados en el país y estar involucrado en la implementación y seguimiento de las actividades que se realicen, además de verificar que se llevan a cabo todas las medidas contenidas en los mismos. Cuando proceda, y previo a su implantación, el Titular de Registro de Medicamentos presentará los PGR al grupo de seguridad del CECMED para que éste revise la idoneidad de los mismos o la viabilidad de su realización en el país, siendo el RFV el interlocutor para el intercambio de información.

15.7 El Titular de Registro de Medicamentos debe comunicar al grupo de seguridad del CECMED cualquier hallazgo de seguridad importante del que tenga conocimiento durante la realización del PGR, así como cualquier información al público sobre cuestiones de FV de medicamentos registrados.

#### **16. Estudios Post-Autorización (EPA) observacionales y de seguridad (EPAS)**

16.1 La realización de EPA/EPAS debe ajustarse a un protocolo de investigación que deberá incluir la metodología de investigación en salud. Deberá contar con las siguientes partes:

a) Introducción, antecedentes y problema de investigación.

b) Metodología (tipo de estudio, criterios de inclusión y exclusión, principales variables, fuente de obtención de información, técnicas de análisis y presentación de resultados y consideraciones éticas).

16.2 El Titular de Registro de Medicamentos debe tener un Registro actualizado de los EPA realizados en el país de los que sea promotor y cada estudio debe contar con una carpeta en la que se encuentre el protocolo del estudio y el informe final de resultados del mismo.

16.3 El RFV debe garantizar que los procedimientos de comunicación de eventos adversos son los adecuados, que los aspectos de seguridad están adecuadamente monitorizados y que se realizan de acuerdo a la normativa vigente. Además debe conocer los informes de seguimiento y el informe final de los EPAS que se realicen, así como cualquier evaluación intermedia de los resultados obtenidos.

16.4 Al finalizar el estudio las RAM encontradas deben ser incluidas en la base de datos de FV del Titular de Registro de Medicamentos y enviada con la periodicidad descrita al grupo de seguridad del CECMED. En caso de presentarse una reacción grave o serie de casos deberá comunicarse de forma expedita, de acuerdo a la resolución vigente.

#### **17. Archivo**

17.1 El sistema de gestión del archivo establecido por el Titular de Registro de Medicamentos debe garantizar la conservación adecuada de la documentación relacionada con las actividades de FV, así como su disponibilidad de una forma rápida y completa.

17.2 Las notificaciones de RAM recibidas y la documentación adicional de seguimiento, los IPS y la correspondencia mantenida con las autoridades sanitarias tienen que conservarse hasta al menos cinco años después de la finalización de la comercialización del medicamento a que se refieren, excepto si durante ese período se solicita un nuevo Registro de Medicamentos, cambios en el Registro inicial, como nueva indicación, nueva posología manteniéndose entonces la vigilancia.

17.3 El Titular de Registro de Medicamentos debe conservar los documentos históricos por un período mínimo de cinco años. Se conservará la documentación relativa al currículo de vida, entrenamiento y formación del RFV y especialistas y técnicos del departamento de

FV, incluida la de aquellos que ya no trabajan para el Titular del Registro de Medicamentos, durante el tiempo que el mismo mantenga su actividad.

17.4 Se debe disponer de un sistema de Registro de la documentación archivada, con un sistema de control de entrada y salida de documentación del mismo, en el que quede constancia de la documentación retirada, de la persona que la retira y de la fecha de salida y retorno. Este sistema debe quedar recogido en el procedimiento interno de FV del Titular del Registro del Medicamento.

17.5 Si se produce un cambio de titularidad, el nuevo Titular de Registro de Medicamentos debe tener acceso a la información histórica de FV del medicamento en cuestión y establecerse un acuerdo documentado entre ambos titulares. La transferencia de materiales debe quedar documentada de igual forma.

#### **18. Garantía de Calidad**

18.1 El Titular de Registro de Medicamentos debe realizar auditorías periódicas del sistema de FV con el fin de comprobar que todas las actividades se realizan de acuerdo a las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica vigentes y los procedimientos establecidos.

18.2 El Titular de Registro de Medicamentos debe establecer un programa de garantía de calidad documentado que especifique la frecuencia, el contenido y el ámbito/alcance de las auditorías en función de la complejidad del sistema de FV. Las actividades de garantía de calidad deben incluir todos los departamentos implicados en el sistema de FV y sus respectivas actividades.

18.3 El programa de garantía de calidad debe ser llevado a cabo por personas designadas por la dirección del Titular del Registro de Medicamentos y directamente responsables ante ella. El personal auditor, ya sea propio del productor o externo, debe estar debidamente cualificado por su formación y experiencia.

18.4 El resultado de cada auditoría debe quedar documentado en un informe, que se remitirá a la dirección del Titular del Registro de Medicamentos y al RFV diligentemente. El TAC debe registrar las auditorías realizadas, y documentar las fechas de envío y de recepción de los informes correspondientes.

18.5 Se establecerán medidas correctivas para cada una de las deficiencias observadas y se realizará un seguimiento documentado de su implementación. El Titular del Registro de Medicamentos debe mantener una carpeta con las actividades de garantía de calidad, incluyendo informes de auditoría, implantación y seguimiento de medidas correctivas.

18.6 El procedimiento para realizar auditorías así como los aspectos a auditar deben estar establecidos en un procedimiento o documento del Titular del Registro del Medicamento.

18.7 El CECMED establecerá los procedimientos de inspección que aseguren el cumplimiento de las obligaciones de los Titulares de Registro de Medicamentos en FV, de los laboratorios farmacéuticos fabricantes cuando esta función haya sido delegado en

ellos, de los distribuidores e importadores. Por tanto, podrá auditar cualquier dependencia administrativa de FV para determinar la calidad, idoneidad y funcionamiento del mismo.

18.8 El CECMED aplicará una lista de chequeo en las inspecciones y asesorías de FV al Titular del Registro del Medicamento, como se presenta en el Anexo 1.

## **19. Acuerdos y contratos**

19.1 El Titular de Registro de Medicamentos puede subcontratar o transferir alguna de las actividades derivadas de sus obligaciones y responsabilidades en FV.

El Titular de Registro de Medicamentos es el responsable final en materia de FV de los medicamentos de los que es titular. Deben existir acuerdos o contratos formalizados con terceros en los siguientes casos:

- a) Externalización de actividades de FV o utilización de proveedores de servicios externos para la realización de dichas actividades,
- b) Distribución y fabricación por terceros,
- c) Licencias, promoción y comercialización conjuntas.

19.2 Los acuerdos o contratos relativos a FV deben ser revisados por el RFV e incluir una descripción detallada de las actividades de FV asignadas a cada parte involucrada que especifique el contenido y el formato de los datos que deben ser transferidos, así como los plazos de transferencia. Los acuerdos deben estar firmados y fechados por los representantes de ambas partes.

## **20. Documentos de referencia**

20.1 BRPS. Resolución 04/07. Reglamento para la Vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización. 2007

20.2 CECMED. Resolución No. 126/2015. Regulación M 78-15. Requisitos para la comunicación expedita y periódica de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamentos durante la comercialización. 2008

20.3 CECMED. Resolución No. 18/2015. Regulación M 76-15. Requisitos para la presentación de informes periódicos de seguridad de medicamentos. 2007

20.4 MINSAP. Normas y Procedimientos de Farmacovigilancia. 2011.

20.5 OPS. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Documento Técnico no. 5. Washington DC. Diciembre 2010.

20.6 Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica de Medicamentos de Uso Humano. Madrid. 21 de diciembre de 2011.

20.7 ANMAT. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Argentina 2009.

20.8 European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). 2013.

## Anexo 1. LISTA DE CHEQUEO PARA INSPECCIÓN DE FARMACOVIGILANCIA

<b>INSPECCIÓN DE FARMACOVIGILANCIA</b>	Fecha:
Laboratorio productor:	Código de visita:

Clasificación del indicador	Aspectos	Evaluación ✓	Observación
<b>ESTRUCTURA</b>			
C	Existencia de un departamento, unidad o sección de Farmacovigilancia/ sistema de FV documentado		
C	Existencia de un especialista designado como responsable de Farmacovigilancia		
N	Existe evidencia de que el(los) especialista(s) tiene(n) entrenamiento o curso de capacitación en Farmacovigilancia o experiencia en la actividad de acuerdo al currículum vitae.		
N	Existencia de la carpeta de trabajo de Farmacovigilancia con los procedimientos rectores de la actividad		
C	Existencia de la base de datos de Farmacovigilancia (sistema de gestión de datos de RAM)		
C	Existencia del modelo de reporte en formato electrónico y/o impreso		
I	Existencia de un Registro de entrada de reportes de reacciones adversas y otros problemas relacionados con medicamentos		
N	Si dispone de expertos externos para el análisis de problemas de seguridad de sus productos		
I	Existe un contacto localizable nombrado para recibir las reacciones adversas graves (nombre y apellidos, teléfono particular, correo electrónico)		
<b>PROCESO</b>			
C	El laboratorio cuenta con el procedimiento actualizado de notificación de reacciones adversas		
C	El laboratorio cuenta con un algoritmo para el manejo de reacciones adversas graves.		
N	Existe evidencia de que el laboratorio realiza auditorías internas del sistema de farmacovigilancia para garantizar la calidad		
N	Existencia de un archivo de las actividades de garantía de calidad, incluyendo informes de auditoría, implantación y seguimiento de medidas correctivas		
N	Existencia de carpeta con evidencia de investigación de reacciones adversas tipo señal o alerta		
N	Existencia de carpeta con evidencia de protocolos o investigaciones de seguridad de sus medicamentos (vigilancia post <sup>∞</sup> )		
N	Existe evidencia documental de las discusiones de expertos en casos de RAM graves y mortales		
N	Existe evidencia documental de los planes de manejo de riesgo		
N	Evidencia de capacitación en Farmacovigilancia impartida a los especialistas del laboratorio		
<b>RESULTADOS</b>			
C	Existen reportes de reacciones adversas a medicamentos constatados en un modelo de reporte o en la base de datos		
N	Cumplimiento de la periodicidad de los reportes y evidencia del envío de los mismos al CECMED		

Clasificación del indicador	Aspectos	Evaluación ✓	Observación
N	Existencia de carpeta con evidencia documental de IPS realizados en el último año		
N	Existen evidencias de gestión de casos y series de casos de investigación		
C	Proporción de reportes que cumplen con los requisitos mínimos de notificación según Normas y Procedimientos de Farmacovigilancia.		
N	Proporción de notificaciones que describen reacciones adversas importantes según Normas y Procedimientos de Farmacovigilancia.		
N	Proporción de notificaciones que describen reacciones adversas graves		
N	Proporción de notificaciones que describen reacciones adversas de baja frecuencia de aparición		
N	Proporción de notificaciones que describen reacciones adversas inesperadas o no descritas/no referenciadas		
I	Informes de resultados de los estudios de vigilancia post autorización (incluida la evaluación beneficio- riesgo)		
I	Proporción de notificaciones que describen reacciones adversas a partir de la búsqueda en la literatura y otros productores similares		
N	Proporción de productos de los últimos 5 años con planes de manejo de riesgo		
N	Proporción de productos del laboratorio bajo vigilancia activa		
N	Número de acciones o medidas tomadas a partir de problemas de seguridad de sus medicamentos		

### Evaluación

Los indicadores se evaluarán de Críticos, Necesarios e Informativos.

**Crítico (C):** Se ha otorgado a aquellos indicadores cuyo incumplimiento puede afectar en grado crítico el sistema de Farmacovigilancia del laboratorio. Debe ser cumplido de modo absoluto e incuestionable para obtener una evaluación satisfactoria. El no cumplimiento o cumplimiento parcial de uno de los factores que afectan en grado crítico implica la evaluación negativa para ese indicador y para el resultado general de la inspección del laboratorio.

**Necesario (N):** Se ha asignado a aquellos indicadores cuyo no cumplimiento afecta el desempeño del sistema de Farmacovigilancia del laboratorio. Los indicadores deben ser cumplidos de modo absoluto e incuestionable para obtener la evaluación satisfactoria. Por lo tanto se define por sí o por no. Su incumplimiento será calificado como negativo y requiere de su inclusión en el plan de acción de Farmacovigilancia con un plazo definido para su solución.

**Informativo (I):** Se otorga a aquellos indicadores que brindan información descriptiva y complementaria. Su incumplimiento o cumplimiento parcial no afecta la evaluación del sistema de Farmacovigilancia. Sin embargo, ella debe ser proporcionada por el laboratorio productor al momento de la visita.

### Indicadores de Estructura: 9

Críticos 4, Necesarios 3, Informativo 2

### Indicadores de Proceso: 9

Críticos 2, Necesarios 7

### Indicadores de Resultados: 14

Críticos 2, Necesarios 10, Informativos 2

### Total 32 indicadores

Críticos 8, Necesarios 20, informativos 4

### Resultados de la evaluación

**Satisfactoria:** Cuando el laboratorio obtenga una puntuación de cumplimiento del 90% de indicadores críticos y 70% de los indicadores necesarios.

**Parcialmente satisfactoria:** Cuando el laboratorio cumple uno de los requisitos anteriores.

**No satisfactoria:** Cuando no se cumplen ninguno de los requisitos anteriores.

