



**REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA**

**CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS**

REGULACIÓN M 76-15

**REQUISITOS PARA LA PRESENTACIÓN DE INFORMES PERIÓDICOS
DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS**

Calle 5ta A No. 6020, entre 60 y 62, Reparto Miramar, Playa, La Habana. Cuba. Telef: (537)
2164100, 2164147, 2164148. E-mail: cecmed@cecmed.cu Web: www.cecmed.cu

Contenido	Página
1. GENERALIDADES.....	3
2. DEFINICIONES.....	3
3. INFORMACIONES GENERALES.....	5
4. DE LA PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN CON LOS TRÁMITES.....	6
5. BIBLIOGRAFÍA.....	15
6. ANEXOS	16
Anexo 1 - Modelo de presentación del informe periódico de seguridad.....	17
Anexo 2 - Formato de presentación de la situación mundial de autorización de comercialización del producto.....	18
Anexo 3 - Formato de listado de casos individuales de sospechas de reacciones/eventos adversos	19
Anexo 4 - Formato de tabla resumen de la presentación de casos individuales de reacciones/eventos adversos	20
Anexo 5 - Formato de tabla resumen del número de notificaciones de reacciones/eventos adversos mortales, graves y no graves por término, y por fuente de comunicación	21

1. GENERALIDADES

Con el objetivo de disponer de una información real de la seguridad clínica, es importante realizar una vigilancia estrecha de los medicamentos, especialmente durante los primeros años de su comercialización, siendo esto una responsabilidad compartida entre las Autoridades Sanitarias y los Titulares del Registro Sanitario.

La presentación del Informe Periódico de Seguridad (IPS) está dada por la necesidad de disponer de información que permita evaluar la relación beneficio/riesgo de un producto recientemente comercializado, a partir de todas las sospechas de reacciones adversas registradas durante un determinado período y su correspondencia con el conocimiento previo de la seguridad del producto. Permite identificar nueva información de seguridad y facilitar la evaluación de señales de seguridad relacionadas con el uso de los medicamentos, por ejemplo: la detección de reacciones adversas de baja frecuencia de aparición que pueden resultar significativas, detección de reacciones adversas de aparición tardía, reacciones adversas graves/mortales que ameriten algún cambio en la información de seguridad del producto o la realización de planes de acción para prevenirlas.

El objetivo de esta regulación es actualizar, normalizar y armonizar los requisitos técnicos que el CECMED considera necesarios para la presentación de Informes Periódicos de Seguridad (IPS) para los medicamentos que cuentan con registro sanitario y que se comercializan en el territorio nacional.

2. DEFINICIONES

- 2.1 Evento o acontecimiento adverso: Cualquier experiencia médica no deseada que ocurra a un sujeto durante la administración de un producto farmacéutico, el cual no tiene que tener necesariamente una relación causal con el tratamiento.
- 2.2 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.
- 2.3 Información básica de seguridad del producto: Es toda la información relativa a la seguridad del producto contenida en la Información Administrativa o el Resumen de las Características del Producto y por la que se determina si una reacción adversa es referenciada o no referenciada
- 2.4 Fecha de cierre de datos: Fecha designada como de cierre para incluir datos en un IPS.
- 2.5 Reacción adversa: Es una reacción nociva y no intencionada que se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica.
- 2.6 Reacción adversa grave: Aquella que produce la muerte, amenaza la vida, produce una incapacidad permanente o invalidez significativa, o da lugar a hospitalización o a la prolongación de la misma.

- 2.7 Reacción adversa inesperada: Es una reacción adversa cuya naturaleza, intensidad, severidad no es consistente con la información que se posee sobre el fármaco, ni esperada por las características del medicamento; es aquella que no se menciona en la información básica de seguridad.
- 2.8 Reacción adversa no referenciada: Es la reacción adversa cuya naturaleza, intensidad, especificidad o desenlace no son consistentes con lo declarado en la información básica de seguridad del producto.
- 2.9 Riesgo potencial: Sospecha con probabilidad significativa de la asociación entre un medicamento de interés y un acontecimiento desfavorable, cuya asociación no ha sido confirmada. Ejemplos de riesgos potenciales incluyen: preocupaciones de seguridad no clínicas que no se han observado o resuelto en estudios clínicos; eventos adversos observados en los ensayos clínicos o estudios epidemiológicos para los que la magnitud de la diferencia, en comparación con el placebo, la sustancia activa, o grupo no expuesto, en determinado parámetro de interés no es suficientemente como para sugerir una relación causal. Es una señal que surge a partir de un sistema espontáneo de notificación de reacciones adversas; un evento que es conocido por estar asociado con otros productos de la misma clase o que se podría esperar que se produzca sobre la base de las propiedades del producto medicinal.
- 2.10 Señal: Información comunicada de una posible relación causal entre un evento adverso y un medicamento, cuando la misma era previamente desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Surge de una o varias fuentes (incluyendo observaciones y experimentos), que sugieren una nueva asociación potencialmente causal, o un aspecto nuevo de una conocida asociación entre una intervención y un evento o conjunto de eventos relacionados, ya sean adversos o beneficiosos. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información.
- 2.11 Resumen de las Características del Producto (RCP): Información de un medicamento elaborada 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 utilizado de forma racional, segura y efectiva.
- 2.12 Vigilancia del medicamento durante la comercialización (Vigilancia postcomercialización): Recopilación y evaluación sistemática de la información sobre la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos durante su comercialización.
- 2.13 Balance o relación beneficio-riesgo: Valoración de los efectos terapéuticos favorables del medicamento en relación con los riesgos asociados a su utilización.
- 2.14 Plan de gestión de riesgo: Documento en el que el Titular de un registro sanitario 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 farmacovigilancia 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 y la evaluación de la efectividad de las medidas adoptadas.

- 2.15 Estudios de vigilancia postcomercialización: Estudio farmacoepidemiológico observacional iniciado durante la postcomercialización de un producto en conformidad con las disposiciones reguladoras vigentes y realizado con el propósito de identificar, caracterizar o cuantificar los riesgos asociados.
- 2.16 Dosis diaria definida (DDD): Es la dosis media diaria supuesta de un ingrediente farmacéutico activo (IFA) cuando se utiliza en su indicación principal, por una vía de administración determinada.

3. INFORMACIONES GENERALES

- 3.1. Los requisitos aquí descritos se consideran especialmente adecuados para los IPS que comprendan periodos cortos de tiempo, habitualmente elaborados en los primeros años del registro y serán aplicables a los siguientes productos, tanto de fabricación nacional como de importación.

Clase I. Medicamento nuevo: Es aquel en que se requiere demostrar su calidad, seguridad y eficacia y cuyo tiempo de uso establecido en el mercado es menor de cinco años. Se agrupan en dos categorías:

- A. Medicamento, incluidos los productos biológicos, cuyo IFA es una nueva entidad molecular.
- B. Medicamento, incluidos los productos biológicos con IFA de uso conocido, que se presenta con una nueva:
1. Sal, éster, isómero, complejo o derivado.
 2. Forma farmacéutica y vía de administración.
 3. Fortaleza o concentración que no se ajusta al rango posológico aprobado.
 4. Asociación de IFAs.

Clase II. Medicamento conocido: Es aquel en que se requiere demostrar su calidad, así como elementos de seguridad, eficacia o equivalencia terapéutica en los casos que proceda y cuyo tiempo de uso establecido en el mercado es mayor de cinco años y se agrupan en una categoría:

- C. Medicamentos de fuentes múltiples (multiorigen), incluidos los productos biológicos, que se presentan con el mismo o los mismos IFA o IFAs, forma farmacéutica, fortaleza o concentración e indicaciones de otro producto u otros productos registrados en Cuba o en el extranjero.
- 3.2. Los requisitos establecidos en la presente Regulación no serán aplicables a los siguientes productos:
- a) Productos naturales producidos a escala industrial.
 - b) Plantas medicinales, productos apícolas, otros productos naturales y homeopáticos elaborados localmente para cubrir necesidades regionales.

c) Medicamentos producidos en centros de fabricación local para cubrir necesidades regionales.

d) Medicamentos elaborados en farmacias o centros dispensariales.

3.3. Cada Titular del registro es responsable de presentar los IPS de su producto, aunque varios titulares o fabricantes comercialicen el mismo producto en el país.

3.4. Cada titular del registro deberá presentar adjunto con el IPS, el Resumen de las Características del Producto vigente.

3.5. Los IPS recogerán la experiencia nacional e internacional sobre la seguridad de una especialidad farmacéutica en intervalos definidos a partir del registro, con los siguientes objetivos:

a) Comunicar toda la nueva información significativa sobre seguridad procedente de fuentes adecuadas.

b) Relacionar estos datos con los pacientes expuestos.

c) Presentar de forma resumida el estado de la Autorización de Comercialización en distintos países y cualquier modificación importante relacionada con la seguridad.

d) Facilitar periódicamente la oportunidad de reevaluación de la seguridad.

e) Decidir si deben realizarse modificaciones en la información terapéutica de la especialidad farmacéutica.

3.6. El IPS abarcará todas las formas farmacéuticas e indicaciones de una especialidad farmacéutica determinada, aunque puede considerarse pertinente desglosar los datos por presentación, indicación o tipo de población (por ejemplo, niños y adultos).

3.7. En el caso de las combinaciones a dosis fija de principios activos que también estén comercializados individualmente, la información de seguridad de cada uno podrá entregarse en un mismo IPS. Se recomienda la referencia cruzada entre los informes respectivos.

3.8. En el caso de los datos de seguridad clínicos y no clínicos significativos, deberán referirse únicamente al período que abarca el informe.

3.9. Si el Titular del registro tiene elaborado un IPS que abarca un periodo menor, se aceptará la presentación del informe disponible adjuntando un anexo con todos los datos hasta abarcar el periodo correspondiente, junto con una evaluación de los mismos.

3.10. El CECMED podrá solicitar la información complementaria que para el caso considere necesaria para evaluar el IPS.

4. DE LA PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN CON LOS TRÁMITES

4.1. Los Titulares de Registro presentarán al CECMED los IPS de medicamentos y biológicos con la frecuencia siguiente.

Para productos Clase I y Categoría A:

- a) Medicamentos: anualmente durante los 3 primeros años y, a partir de ese momento, se presentarán a los 5 y 10 años con la renovación del registro sanitario.
- b) Biológicos: cada 6 meses después de la aprobación del producto los 2 primeros años de comercialización, anualmente los 3 años siguientes, coincidiendo el quinto año con la renovación del registro sanitario y después a los 10 años.
- c) En cualquier momento a solicitud del CECMED.

Para productos Clase I y Categoría B:

- a) Anualmente durante los 2 primeros años después de la aprobación del producto y a partir de ese momento, se presentarán a los 5 y 10 años con la renovación del registro sanitario.
- b) En cualquier momento a solicitud del CECMED.

Para productos Clase II y Categorías C:

- a) Se presentarán a los 5 años con la renovación del registro sanitario, para los productos que circulen por primera vez en Cuba.
- b) En cualquier momento a solicitud del CECMED.

4.2 Para los productos importados podrá armonizarse la fecha de entrega del IPS al CECMED con la fecha del primer registro internacional otorgado para el producto, ajustándose a las frecuencias descritas en el apartado 4.1.

4.3 Para posibilitar la presentación del IPS correspondiente con la solicitud de renovación del registro del producto, dicho informe podrá abarcar un periodo inferior a un año, pero siempre igual o superior a seis meses.

4.4 Los IPS incluirán toda la información disponible desde la fecha de cierre de datos del informe anterior y se deberán presentar en un plazo máximo de 60 días naturales, a contar desde la nueva fecha de cierre de datos.

4.5 Presentación de la información con la solicitud de inscripción y renovación:

El IPS se incluirá con carácter obligatorio en el expediente que contiene la documentación de registro según establecen los requisitos vigentes para la inscripción y renovación de los medicamentos y biológicos.

Deberá ser presentado en idioma español, podrá entregarse de manera electrónica en CD, (aunque sea entregado en CD deberá entregarse una versión escrita), el CD-ROM deberá ajustarse al formato y contenido de los requisitos. La portada o carátula debe identificarse con: nombre del producto (incluyendo el genérico y comercial), laboratorio productor, número de registro sanitario, periodo evaluado, fecha y número de IPS.

Al efecto se debe presentar:

a) Formato de la información del IPS:

1. Modelo para la presentación del trámite
2. Índice
3. Introducción
4. Situación mundial del registro del producto
5. Actualización de las medidas adoptadas por las Autoridades o el Titular del registro por razones de seguridad
6. Cambios en la información de referencia del producto
7. Pacientes expuestos
8. Presentación de los datos de casos individuales
9. Estudios clínicos
10. Revisión general de señales: nuevas, en curso, o cerradas
11. Evaluación de riesgo y nueva información
12. Otras informaciones relacionadas
13. Análisis integrado del beneficio/riesgo para las indicaciones aprobadas
14. Plan de gestión del riesgo
15. Conclusión

b) Contenido de la información del IPS. Todas las secciones del informe deben completarse y cuando no se disponga de información, habrá que indicarlo y justificarlo.

1. Modelo para la presentación del trámite (Anexo 1).
2. Índice. Se incluirá el índice correspondiente de toda la documentación presentada, con independencia de que cada una de las partes presente su índice específico.
3. Introducción. Se realizará una breve presentación del producto: mecanismo de acción, clase terapéutica, dosis, vía de administración, incluyendo todas las presentaciones y formas farmacéuticas:
 - Una breve descripción de la indicación aprobada y de la población tratada;
 - Se describirá y explicará brevemente cualquier omisión de información en este informe.
 - Incluirá número del IPS, fecha, periodo de tiempo que cubre el informe y su diferencia con el informe anterior.
4. Situación mundial de los registros del producto. Se brindará de forma tabulada la información acumulativa sobre el estado de autorización en los países en los que se comercializa el producto, teniendo en cuenta:

- a) Fechas de inscripción al registro y renovación cuando proceda.
- b) Indicaciones terapéuticas nuevas y poblaciones cubiertas.
- c) Cualquier especificación relacionada con la autorización, como restricciones en las indicaciones, contraindicaciones o precauciones en poblaciones especiales relacionadas con la seguridad del producto.
- d) Rechazo del registro por las Autoridades Reguladoras y su motivo.
- e) Retirada del registro por el Titular si el motivo está relacionado con la seguridad o eficacia del producto.
- f) Fechas de comercialización si se conocen.

g) Nombres comerciales utilizados.

Las indicaciones de uso, tipo de población (niño o adulto) y posología, pueden ser las mismas en muchos países donde el medicamento está autorizado. Si hay diferencias importantes que reflejen diferentes tipos de poblaciones de pacientes expuestos, esa información debe ser incluida en el IPS. Esto es especialmente importante cuando existen diferencias significativas en los nuevos reportes de información de seguridad relacionados con esas poblaciones expuestas.

Debe ser expuesta información sobre las diferencias entre los países en que se comercializa el producto y su motivo, en cuanto a indicaciones de uso, tipos de población (niños o adultos) y posología. Esto es especialmente importante cuando las diferencias están relacionadas con la seguridad del producto.

Si resultara conveniente y útil, las tablas de información del producto deben separarse según los diferentes usos del producto o forma farmacéutica.

La inclusión de países deberá ser listada en orden cronológico atendiendo a la fecha de autorización; en caso de múltiples autorizaciones en el mismo país (ej. nueva posología), la fecha debe ser aquella con la cual se registró por primera vez en el país.

En el anexo 2 se muestra una tabla ejemplo de cómo se debe presentar esta información, utilizando datos ficticios de una especialidad farmacéutica.

5. Actualización de las medidas adoptadas por las autoridades reguladoras o por el Titular del registro por razones de seguridad. Se detallarán los siguientes tipos de acciones relacionadas con la seguridad que hayan sido tomadas durante el período que cubre el informe y entre la fecha de cierre de datos y la presentación del mismo.

- a) suspensión del registro o retiro del mercado;
- b) denegación de la renovación por las autoridades reguladoras, incluyendo el motivo de la misma;
- c) restricciones en la distribución;
- d) suspensión de ensayos clínicos;
- e) modificación de la posología;
- f) cambios en la formulación;
- g) cambios en las poblaciones recomendadas o en las indicaciones terapéuticas.

Deberán ser descritas y documentadas las razones de seguridad que motivaron las medidas, anexando los documentos que las amparen, así como cualquier comunicación dirigida a los profesionales sanitarios como resultado de dichas acciones.

6. Cambios en la información de referencia de seguridad. Se utilizará como documento de referencia la versión en vigor (al comienzo del período cubierto por el IPS) de la información básica de seguridad contenida en la Información Administrativa o el Resumen de las Características del Producto, se describirán todos los cambios en la información de seguridad, tales como nuevas contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas graves, eventos adversos de especial interés o interacciones; así como hallazgos importantes de los ensayos clínicos en curso y terminados durante el período cubierto por el IPS. El nuevo documento servirá de referencia al IPS siguiente.

7. Pacientes expuestos. Se deberá proporcionar una estimación de la exposición de pacientes en el periodo que cubre el IPS. Si es imposible obtener esta estimación debe proporcionarse una justificación. Dado que es difícil obtener una estimación exacta, se podrán utilizar métodos alternativos, deberá proporcionar el cálculo de la estimación, así como el método empleado para tal efecto; como “pacientes-días exposición”, número de prescripciones. Si estas medidas no están disponibles puede utilizarse el concepto de “dosis diaria definida”. Si ésta u otras medidas más precisas no están disponibles, entonces deberá proporcionarse la cantidad del producto total vendido para estimar la exposición de pacientes, tales como unidades de peso o número de dosis (en unidades). El método utilizado deberá ser explicado. Adicionalmente, se deberá proporcionar información sobre la exposición acumulada en los ensayos clínicos y los datos de exposición acumulada en el periodo del informe relacionada con el uso postcomercialización, incluyendo los resultados de estudios de utilización o de estudios observacionales.

De ser posible los datos de exposición deben presentarse por indicación, sexo, edad, dosis, formulación y región, si procede. En el caso de vacunas, otras variables pueden ser importantes, como el número de casos vacunados y la tasa por eventos adversos.

Cuando el IPS incluya la información relacionada con eventos adversos de estudios clínicos, deberá proporcionarse una estimación de la exposición de pacientes acorde con cada estudio, incluyendo los que aún no hayan concluido (*ongoing*) o en fase ciego.

8. Presentación de los datos de casos individuales.

8.1. Consideraciones generales. Deberán incluirse todos los casos recibidos en el periodo evaluado, aunque no hayan sido validados médicamente.

Los casos individuales de reacciones/eventos adversos pueden proceder de las fuentes siguientes:

a) Notificaciones directas al Titular del registro o a los sistemas de vigilancia establecidos.

- Notificaciones espontáneas de profesionales sanitarios.
- Notificaciones espontáneas de la población.
- Estudios clínicos promovidos por el Titular, o derivados del uso compasivo del medicamento.

b) Información procedente de la literatura. Los casos publicados serán considerados como reportes espontáneos, aunque procedan de estudios clínicos, por lo que el Titular del registro debe monitorear periódicamente la información científica de seguridad publicada de sus productos; deberá además, presentar la cita bibliográfica.

c) Notificaciones procedentes de las autoridades reguladoras de países donde se comercializa el medicamento o de otras fuentes. Datos procedentes de otros fabricantes, registros y bases epidemiológicas.

8.2. Análisis de los casos individuales. Se comentarán los datos relativos a los casos individuales, tales como hallazgos graves o inesperados concretos, en cuanto a su naturaleza, importancia médica, frecuencia de comunicación, etc.

8.3. Análisis de casos presentados en listados y/o tablas. Dependiendo del tipo o procedencia, los casos de sospechas de reacciones/eventos adversos a

medicamentos y biológicos incluyendo vacunas deben presentarse como listado de casos individuales y/o en forma tabulada (anexos 3, 4 y 5), evitándose la duplicación de casos que procedan de diferentes fuentes. Los listados que se presenten en los IPS deben incluir:

- a) las sospechas de reacciones/eventos adversos "graves" y/o inesperados y los "no graves-no referenciados" recibidas espontáneamente de profesionales sanitarias o publicadas en la literatura científica internacional;
- b) las sospechas de reacciones/eventos adversos "graves" procedentes de estudios (publicados o no);
- c) las sospechas de reacciones/eventos adversos "graves" procedentes de autoridades reguladoras, debidamente identificadas;
- d) las sospechas de reacciones/eventos adversos de baja frecuencia de aparición (raras);
- e) las sospechas de fallas de efectividad, especialmente para aquellos medicamentos utilizados en el tratamiento de enfermedades graves o que ponen en peligro la vida;
- f) todos los casos de abuso del medicamento y de utilización en una indicación que no está aprobada;
- g) todos los casos de eventos adversos fatales.

En los listados aparecerán los siguientes aspectos:

- Número de registro sanitario.
- País en que se comercializó.
- Fuente (ej. ensayo clínico, sistema de vigilancia o autoridad reguladora, bibliografía).
- Edad y sexo.
- Dosis diaria del medicamento.
- Fecha de inicio de la reacción (si no está disponible, una estimación de la duración del tratamiento hasta la aparición de la reacción adversa).
- Fechas de tratamiento. De no disponer de ellas, una estimación de la duración del mismo.
- Descripción de la reacción o efectividad.
- Desenlace en el paciente (ej. recuperación, muerte, mejoría, secuelas, desconocido). En este caso no se refiere a los criterios para definir la gravedad de una reacción adversa, sino que se debe indicar las consecuencias de la reacción para el paciente, utilizando el peor de los desenlaces en caso de varias reacciones.

- h) Comentarios pertinentes (ej. valoración de la causalidad, medicamentos concomitantes sospechosos de incidir en la reacción, resultado de la retirada o reexposición; discusión, análisis y resultados de los eventos adversos fatales).

Las tablas resumidas en los IPS deben presentarse de acuerdo con:

- La Clasificación Anatómica - Terapéutica - Química (ATC), por aparatos -sistemas y grupos terapéuticos
- Grupo de edad
- Sexo
- Graves y no graves
- Esperadas o no esperadas
- Fuente del reporte
- Forma farmacéutica

Normalmente se presentará un resumen de cada uno de los listados. Estas tablas resúmenes contienen por lo general más términos que pacientes. Podría ser útil separar las reacciones graves y las no graves, las reacciones referenciadas y no referenciadas, u otro tipo de desgloses (por ejemplo, por fuente de notificación).

9. Estudios clínicos. Deberán listarse todos los estudios en curso, planeados y publicados en el periodo evaluado, relacionados con la seguridad y exponer toda la información de seguridad importante obtenida.
 - 9.1 Los estudios que contengan información de seguridad importante obtenida durante el periodo que cubre el IPS serán descritos; los resultados deberán ser presentados incluyendo los datos epidemiológicos, toxicológicos o de investigación del laboratorio productor.
 - 9.2 Deberán describirse los estudios planeados con el objetivo de evaluar aspectos de la seguridad del producto, describiendo el objetivo, la fecha de inicio y la fecha probable de terminación.
 - 9.3 Deberán incluirse las publicaciones sobre ensayos clínicos, incluyendo los reportes científicos de literatura médica, publicaciones relevantes, resúmenes de reuniones, hallazgos de seguridad importantes (positivos o negativos), así como las referencias de su publicación.
10. Revisión general de señales (nuevas, en curso, o cerradas). Una nueva señal se refiere a una señal que ha sido identificada durante el periodo evaluado. Una señal en curso se refiere a la que está aún bajo evaluación antes de la fecha de cierre de los datos para el periodo que se evalúa. Una señal cerrada es aquella para la cual se completó la evaluación durante el intervalo de informe.

La nueva información de clínicamente importante de una señal ya cerrada, derivada durante el periodo de presentación del informe, también constituye una nueva señal. Otros ejemplos incluyen:

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

- 10.1. En el caso que proceda, deberá proporcionarse una visión general de las nuevas señales detectadas durante el periodo de informe, describiendo brevemente el método de detección de la señal utilizado, así como las fuentes de detección de las señales.

Para las señales que se evalúan durante el periodo evaluado, se recomienda que el nivel de detalle proporcionado en la descripción de la evaluación de la señal sea proporcional a la importancia de la preocupación de la salud pública y deberá contemplar toda la evidencia disponible, incluyendo la siguiente información, según proceda:

- Origen de la señal;
- Antecedentes significativos para la evaluación;

- Métodos de evaluación, incluidas las fuentes de datos, criterios de búsqueda y análisis, enfoques;
 - Resumen y análisis crítico de los datos considerados en la evaluación de la señal;
 - Discusión;
 - Conclusión, incluidas las medidas propuestas.
- 10.2. Para las señales que se cerraron durante el periodo del informe, deberá concluirse si tras la evaluación se han clasificado como un riesgo potencial o un riesgo identificado, incluyendo la falta de eficacia.
- 10.3. Para las señales que tras la evaluación han concluido como señales falsas, deberá proporcionarse una descripción de cada evaluación sobre la base de una evaluación científica de la información actualmente disponible, con el fin de proporcionar la evidencia sobre la cual la señal se rechazó.
- 10.4 Si alguna Agencia Reguladora ha solicitado al Titular investigar para obtener información sobre un tema específico (no considerado una señal), la información se puede aportar en esta sección.
11. Evaluación de riesgo y nueva información. Se deberá listar y proporcionar una evaluación crítica de toda la nueva información sobre todos los riesgos, incluyendo el riesgo potencial recién detectado y todos los riesgos identificados, así como la nueva información pertinente sobre los riesgos identificados previamente o conocidos. El nivel de detalle debe ser proporcional a la evidencia disponible sobre el riesgo y su importancia para la salud pública.
- 11.1 Los riesgos deberán caracterizarse sobre la base de los datos acumulativos durante la postcomercialización (no se limitarán al periodo evaluado). Dependiendo de la naturaleza de la fuente de datos, la caracterización de riesgo debe incluir:
- Frecuencia, gravedad, previsibilidad, la evitabilidad, reversibilidad.
 - Impacto en el paciente. Factores de riesgo (por ejemplo, factores de los pacientes [edad, embarazo/lactancia, insuficiencia hepática/renal, co-morbilidad pertinente, gravedad de la enfermedad, polimorfismo genético, racial y/o étnico, origen, dosis).
 - El mecanismo potencial de ocurrencia de la reacción adversa.
 - Solidez de los datos y sus incertidumbres.
- 11.2 Para productos con varias indicaciones, formas farmacéuticas o vías de administración, donde pueden existir diferencias significativas identificadas entre ellas, puede ser apropiado presentar los riesgos por indicación, forma farmacéutica, o vía de administración; por ejemplo:
- Riesgos relativos a la sustancia activa;
 - Riesgos relacionados con una formulación específica o vía de administración;
 - Riesgos asociados a una población específica;
 - Riesgos asociados o no a la prescripción de uso;
 - Preocupaciones de seguridad respecto a la nueva información aún no disponible en su totalidad.
- 11.3 Deberán especificarse cuales riesgos potenciales y nuevos riesgos identificados requieren futura caracterización y evaluación.

12. Otras informaciones relacionadas.

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

12.2 Información relacionada a eficacia/efectividad: Deben describirse o explicarse los reportes de falta de efectividad que tenga implicaciones o consecuencias sobre la seguridad o que pueda poner en peligro la vida.

Para vacunas, en particular la información de falta de efectividad, debe incluir el fallo vacunal y la incidencia de la enfermedad después de la vacunación.

12.3 Información de seguimiento significativa: Aunque los datos se hayan cerrado para su evaluación, si existen datos significativos o nuevos de algún caso (por ejemplo reportes de seguimiento de un evento adverso previamente notificado) esta información debe tenerse en cuenta en la evaluación global de seguridad.

13. Análisis integrado del beneficio/riesgo para las indicaciones aprobadas. Esta sección deberá ir acompañada de un análisis crítico de la relación riesgo/beneficio y la integración de la información en las secciones anteriores con respecto a beneficios y riesgos, y no debe duplicar la información ya presentada. Se ofrecerá una breve descripción de la necesidad médica del producto para las indicaciones aprobadas.

En las secciones anteriores se incluye la información sobre riesgos, pero no todos los riesgos contribuyen de manera importante en la evaluación del perfil beneficio-riesgo. Por lo tanto deberán especificarse los principales beneficios y riesgos considerados en la evaluación integral, teniendo en cuenta nueva información si procede, los datos recogidos durante el período evaluado y la información de seguridad acumulada hasta la fecha, basada en los siguientes aspectos:

- a) Cambios en las características de las reacciones referenciadas (ej. severidad, desenlace, población diana).
- b) Reacciones adversas graves no referenciadas, desde la perspectiva de los reportes acumulados.
- c) Reacciones adversas no graves no referenciadas.
- d) Reacciones/eventos adversos de baja frecuencia de aparición (raros).
- e) El incremento en la frecuencia de reporte de reacciones adversas referenciadas, incluyendo comentarios si se cree que reflejan un cambio significativo en su incidencia.
- f) Explicar claramente cualquier situación nueva de seguridad con respecto a:

- Interacciones medicamentosas.
- Experiencia con sobredosis, intencionada o accidental y su manejo.
- Abuso o mal uso.
- Experiencia positiva o negativa del uso durante el embarazo o la lactancia.
- Experiencia en grupos especiales de pacientes (niños, ancianos, insuficiencia orgánica).
- Efectos de tratamientos prolongados a largo plazo

g) Considerar el contexto del uso del medicamento: la condición a ser tratada o diagnosticada; su gravedad, la población a ser tratada (sana, enferma, o enfermedad crónica).

h) Con respecto al beneficio, tener en cuenta su naturaleza, importancia clínica, generalización, así como la evidencia de la eficacia.

14. Plan de gestión del riesgo. Deberá presentarse para los productos Clase I, categorías A y B e incluirá los siguientes aspectos:

- a) Especificar las señales, los riesgos importantes o potenciales del medicamento identificados en el periodo evaluado.
- b) Describir las formas de farmacovigilancia propuestas para cada una de las señales, riesgos importantes o potenciales (pasivas, intensivas o activas).
- c) Describir las acciones propuestas o desarrolladas para minimizar los nuevos riesgos identificados, incluyendo la información destinada a profesionales de la salud o pacientes y estudios de vigilancia post-autorización.
- d) Eficacia del Plan Minimización de Riesgos (si es aplicable). Deberá analizarse si las acciones propuestas han sido eficaces para los riesgos identificados.

15. Conclusión. La conclusión debe presentar:

- Cuáles datos de seguridad han cambiado con respecto a la experiencia acumulada y la información de seguridad de referencia.
- Especificar y justificar cualquier acción recomendada o iniciada.

5. BIBLIOGRAFÍA

- 5.1 ICH. Addendum to ICH E2C* Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs. EMEA, London, 2003.
- 5.2 OPS. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. 2010.
- 5.3 ICH. Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs. ICH, 1995.
- 5.4 FDA. Guidance for Industry. Addendum to E2C Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs. FDA, EUA, 2004.
- 5.5 ICH. Guidance Medication Guides Distribution Requirements and Inclusion in Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). Nov. 2011 Drug Safety.
- 5.6 ICH. Guideline E2C (R2) Periodic benefit-risk evaluation report (PBRER), 2012.
- 5.7 EMEA. ORDEN SAS/3470/2009 Directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. 2009.
- 5.8 EMEA. Real Decreto 1344/2007. La Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. 2007.
- 5.9 EMEA. Pharmacovigilance, Volume 9 Medicinal Products for Human use and Veterinary Medicinal Products. 2004.

5.10 EMEA. Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union. September. 2008.

6. ANEXOS

Anexo 1. Modelo para la presentación del trámite de Informe Periódico de Seguridad.

Anexo 2. Formato para la presentación de la situación mundial de Autorización de Comercialización del producto.

Anexo 3. Formato para la presentación del listado de casos individuales de sospechas de reacciones / eventos adversos.

Anexo 4. Formato de la tabla resumen de la presentación de casos individuales de reacciones/eventos adversos.

Anexo 5. Formato de la tabla resumen del número de notificaciones de reacciones/eventos graves y no graves por término (signos, síntomas y diagnóstico) confirmadas, y por fuente de comunicación (notificación voluntaria, ensayos clínicos y bibliografía).

ANEXO 1

MODELO PARA LA PRESENTACIÓN DEL TRÁMITE DE IPS



Calle 5ta A No. 6020 entre 60 y 62, Reparto Miramar, Playa, La Habana. CUBA.
Telf.: (537) 2164100, 2164147, 2164148. E-mail: cecmec@cecmec.cu Web: www.cecmec.cu

REQUISITOS PARA LA PRESENTACIÓN DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

PARA EL USO EXCLUSIVO DEL CECMED		
No. de Entrada:	Fecha:	Firma:
PARA USO DEL SOLICITANTE		
Nombre y Dirección del Titular del Registro _____		
		Teléfonos _____
Fax _____	Correo Elect _____	
Nombre y Dirección del (los) Fabricante (s) _____		
		Teléfonos _____
Fax _____	Correo Elect _____	
Nombre y Dirección de la Persona de Contacto para el Trámite _____		
		Teléfonos _____
Fax _____	Correo Elect _____	
Presenta el Informe Periódico de Seguridad del producto:		
Nombre _____	Fortaleza _____	
Forma farmacéutica _____	DCI o Nombre Genérico _____	
Registro No. _____	Vigente hasta _____	Categoría _____
Período que abarca este IPS:		
Desde el _____	día/mes/año hasta el _____	día/mes/año
Observaciones		
Este IPS se presenta:		
A solicitud del CECMED _____	Anualmente _____	

El Titular del Registro DECLARA que la información anteriormente descrita es verídica y coincide exactamente con la documentación que se adjunta.

Firma del Solicitante

ANEXO 2

EJEMPLO DE FORMATO DE LA PRESENTACIÓN DE LA SITUACIÓN MUNDIAL DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DEL PRODUCTO

País	Medida-fecha	Fecha lanzamiento	Nombre comercial, (genérico)	Causa. Comentarios
Venezuela	A-8/2000 R-8/2004	3/2001	Danactel (Danazol)	---
Uruguay	AR-5/2002	2/2003	Danactel (Danazol)	Excluidos los niños, Solo uso hospitalario
Ecuador	A-7/2002 M-12//2002	4/2003 4/2003	Danactel (Danazol) Danactel (Danazol)	--- Nueva Indicación
Reino Unido	DA-9/2003	---	---	incluir la explicación brindada por las autoridades regulatorias.
Francia	RV-7/2004	---	Danactol (Danazol)	No relacionado con la seguridad
Perú	RM-9/2004	---	Danactol (Danazol)	Relacionado con la seguridad
Etc....				
Abreviaturas de las medidas:				
A: Autorización R: Renovación de la autorización AR: Autorización con restricciones RV: Retirada voluntaria				
DA: Denegación de la autorización M: Modificación de la autorización RM: Retirada por mandato legal				

ANEXO 3

EJEMPLO DE FORMATO DE PRESENTACIÓN DEL LISTADO DE CASOS INDIVIDUALES DE SOSPECHAS DE REACCIONES/EVENTOS ADVERSOS

No de Registro	País	Fuente	Edad / Sexo	Fecha de la reacción/eventos adversos	Fechas de tratamiento	Descripción de la reacción	Desenlace	Comentarios

EJEMPLO DE FORMATO DE TABLA RESUMEN DEL NÚMERO DE NOTIFICACIONES DE REACCIONES/EVENTOS GRAVES Y NO GRAVES POR TÉRMINO (SIGNOS, SÍNTOMAS Y DIAGNÓSTICO) Y POR FUENTE DE COMUNICACIÓN (NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA, ENSAYOS CLÍNICOS Y BIBLIOGRAFÍA).

Órgano/sistema de la RAM	Notificación voluntaria (Sistema de vigilancia) (o autoridad Reguladora)	Ensayos Clínicos	Bibliografía
Sistema Nervioso Central y periférico Alucinaciones Confusión Neurotoxicidad Depresión, Intento suicida Etc... Subtotal	2* 0	0 2**	0 3**
Sistema cardiovascular Etc... Etc... Subtotal			
TOTAL			
* Notificaciones mortales, graves y no graves no referenciadas ** Notificaciones mortales, graves y no graves referenciadas Indicar en una o mas tablas los datos de reacciones mortales, graves y no graves			