GUÍA DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACIÓN DE PLANES DE MANEJO DE RIESGOS

El presente documento define, conforme a lo establecido en el numeral 8.4.3 de la Norma Oficial Mexicana *NOM -220-SSA-2016 Instalación y operación de la farmacovigilancia*, la información que deberá contener el Plan de Manejo de Riesgos de los medicamentos o vacunas.

Ciudad de México a 20 de febrero de 2020

Índice de contenido

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN 4
2. ANTECEDENTES 4
3. OBJETIVOS 6
3.1. Objetivo General 6
3.2. Objetivos Específicos 7
4. GENERALIDADES 7
4.1. Categorías de PMR 8
4.1.1. Categoría I 8
4.1.2. Categoría II 8
4.1.3. Categoría III 9
4.2. ESTRUCTURA GENERAL 9
5. ESCRITO DE SOMETIMIENTO 11
6. ESTRUCTURA DEL PMR 11
6.1. Descripción del producto 11
6.1.1. Información general y regulatoria 12
6.1.2. Información farmacológica básica 13
6.2. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD 13
6.2.1.2. Desarrollo preclínico y clínico del producto 15
6.2.1.3. Estudios preclínicos 16
6.2.1.4. Desarrollo clínico 16
6.2.1.5. Poblaciones para las que no existe información de seguridad 17
6.2.2. Información de seguridad post-comercialización disponible 17
6.2.2.1. Actualización de las preocupaciones de seguridad 18
6.2.2.2. Estudios post-comercialización 18
6.2.2.3. Uso post-comercialización 19

6.2.3. Información de seguridad de usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación 19
6.2.3.1. Usos fuera de indicación autorizada 19
6.2.3.2. Sobredosis 19
6.2.3.3. Uso ilegal 20
6.2.3.4. Errores de medicación 20
6.2.3.5. Otros 20
6.2.4. Listado de riesgos importantes 21
6.2.4.1. Riesgos importantes identificados y potenciales 21
6.2.4.2. Interacciones 23
6.2.4.3. Efectos farmacológicos asociados a la clase terapéutica 23
6.2.5. Resumen de los problemas de seguridad 24
6.2.6. Alertas internacionales 24
6.3. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA 24
6.3.1. Actividades de farmacovigilancia de rutina 24
6.3.2. Actividades de farmacovigilancia adicionales 24
6.4. PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS 25
6.4.1. Actividades de Minimización de Riesgos de rutina 25
6.4.2. Actividades de minimización de riesgos adicionales 26
7. OPERACIÓN DEL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA 27
7.1 Respecto a Moléculas Nuevas. 27
7.2 Respecto a Moléculas con registro actual. 28
7.3 Respecto a Medicamentos huérfanos, biológicos y biotecnológicos. ..... **¡Error! Marcador no definido.**
8. REFERENCIAS 28

1. INTRODUCCIÓN

Al autorizar un medicamento o vacuna se sabe que el balance beneficio/riesgo es favorable, esta decisión se basa en la información de eficacia y seguridad proveniente de los estudios efectuados hasta el momento de su autorización. Considerando que posterior a la autorización del producto, el perfil de seguridad puede cambiar con el uso en condiciones reales, el número de pacientes expuestos y el consumo a largo plazo, entre otras situaciones, la farmacovigilancia es pieza fundamental en el ciclo de vida del medicamento o vacuna.

La farmacovigilancia se define como las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.

Por lo tanto, la farmacovigilancia es una responsabilidad compartida entre la Autoridad Reguladora, los integrantes del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, instituciones que realicen investigación en humanos, titulares del registro sanitario o sus representantes legales, distribuidores y comercializadores del producto y pacientes o usuarios.

Con relación a lo anterior, surge la necesidad de la gestión oportuna de riesgos y la creación de una herramienta para su evaluación, manejo y mitigación. Así se instaura el Plan de Manejo de Riesgos (PMR), que es el documento que incluye información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos o vacunas y describe las medidas a tomar para monitorear, prevenir y minimizar los riesgos.

La presente guía se basa en lo establecido en la *NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia*, y tiene como objetivo orientar en el cumplimiento de los requerimientos para la elaboración de los PMR solicitados en la norma.

2. ANTECEDENTES

La implementación de un sistema de farmacovigilancia surge como una necesidad para identificar, caracterizar y minimizar los riesgos que se generarán por el uso de los medicamentos y vacunas. Esto permite a las Agencias Regulatorias tomar decisiones y acciones con el fin proteger la salud de la población. Entre las herramientas existentes para la gestión de riesgos se encuentran los PMR, mismos que tienen su primer antecedente entre los años 1980 – 1990, cuando la FDA desarrolla el primer Programa de Manejo de Riesgos. Dichos programas estaban orientados a la distribución restringida de algunos medicamentos, como la isotretinoína y clozapina.

En 1997, se presenta la Ley de Modernización de la Administración, donde se establecía que la misión de la FDA era *"Promover la salud pública mediante la oportuna y eficiente revisión de la investigación clínica y la implementación oportuna de acciones para la comercialización de productos regulados; respecto a los cuales, se protegerá la salud pública garantizando que los alimentos son seguros, saludables y se encuentran adecuadamente etiquetados; que los medicamentos de uso humano y veterinario son seguros y efectivos; que hay una garantía razonable de la seguridad y efectividad de los dispositivos diseñados para uso humano…"* Derivado de la promulgación de esta ley, surge en 1999 el documento: "*FDA Risk Management Framework Document*", a partir de una evaluación del sistema de gestión de riesgos de los productos aprobados por la FDA. Esto resultó en la publicación del documento "*Managing the Risks From Medical Product Use"* en el cual:

- Se revisó el proceso de evaluación y aprobación del riesgo de pre-mercadeo, para determinar si los eventos estaban ocurriendo a una tasa mayor que en el pasado. Posteriormente se evaluaron los programas de vigilancia y evaluación de riesgos post-comercialización para evaluar si estaban cumpliendo con su objetivo.

- Se analizaron todas las actividades de gestión de riesgos de la FDA, para evaluar el papel del Organismo en el sistema general de gestión.

Durante la reunión de *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) del 2001, se introdujo por primera vez el concepto de "Vigilancia post-comercialización de fase temprana" (*Early-Phase Post Marketing Vigilance –EPPV*). Posteriormente en las reuniones de Bruselas y Londres se generó la propuesta de la Guía de ICH E2E *Pharmacovigilance Planning*, misma que se publica en su versión definitiva en septiembre del 2002, con el objetivo de "*ayudar a planificar las actividades de Farmacovigilancia, especialmente en preparación para el período post-comercialización temprana de un nuevo fármaco*", definiéndose un método estructurado para documentar:

- Los riesgos identificados de un fármaco
- Los riesgos potenciales

- Las poblaciones potencialmente en riesgo
- Las poblaciones que no han sido estudiadas antes de la aprobación.

Esta guía también establece cómo planificar las actividades de Farmacovigilancia. Se proponen tres directrices:

- Especificación de seguridad
- Plan de Farmacovigilancia
- Metodologías de seguridad posteriores a la aprobación.

En mayo de 2002, la EMEA (*The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) publicó recomendaciones referentes de la Farmacovigilancia, con implicaciones legales, destacando la implementación de programas de gestión de riesgos para la recopilación de datos de Farmacovigilancia y la minimización del riesgo.

En marzo de 2005, la FDA publicó los documentos "*Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment*" y *"Risk Minimization Action Plan"*. Los cuales brindan orientación a la industria sobre el desarrollo, implementación y evaluación de planes de acción de minimización de riesgos para los medicamentos recetados, incluyendo los productos biológicos.

Finalmente, en febrero de 2016 la EMA (*European Medicine Agency*) publicó la última versión de la Guía de las buenas prácticas en Farmacovigilancia y Sistema de Gestión de Riesgos.

En México, la implementación de los Planes de Manejo de Riesgos se dio a partir de la publicación de la Norma Oficial Mexicana 220-SSA1-2012. Con la actualización a la NOM 220-SSA1-2016, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 19 de julio de 2017, se renuevan los supuestos para la presentación de PMR, así como los requisitos para su elaboración e implementación, considerando tres categorías distintas según el riesgo del medicamento o vacuna.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Definir, conforme a lo establecido en el numeral 8.4.3. de la NOM -220-SSA1-2016, la información que deberá contener el Plan de Manejo de Riesgos de los medicamentos o vacunas, mismo que será presentado por el titular o solicitante del registro sanitario.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Especificar el contenido de cada uno de los apartados que integran los Planes de Manejo de Riesgos.
2. Definir las diferencias en el contenido de los PMR según la categoría a la que pertenezca cada producto.

4. GENERALIDADES

Esta guía está elaborada con base en lo establecido en la *NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia* y en los lineamientos vigentes de las agencias reguladoras reconocidas. De acuerdo a lo establecido en el numeral 8.4.1 de la norma antes citada, la elaboración o actualización del Plan de Manejo de Riesgos, responderá a los siguientes supuestos:

1. Se registre un medicamento o vacuna en el país.
2. Se solicite la prórroga de Registro Sanitario de un medicamento o vacuna en el país (aplica para los medicamentos y vacunas que previo a la prórroga no hayan presentado un PMR).
3. Se solicite la prórroga de registro sanitario de un medicamento o vacuna en el país, del cual exista evidencia de una preocupación o asunto de seguridad a nivel nacional o internacional que afecte el balance beneficio/riesgo.
4. Para los medicamentos huérfanos.
5. La Autoridad Sanitaria lo solicite con base en una preocupación de seguridad o asunto de seguridad.
6. El titular de Registro Sanitario o su Representante Legal haya identificado una preocupación de seguridad o asunto de seguridad que lo requiera.
7. Existan cambios en el Registro Sanitario que impacten en el esquema terapéutico y/o vía de administración.

4.1. CATEGORÍAS DE PMR

Uno de los cambios más importantes que conlleva la actualización de la NOM-220-SSA1-2016, es la estratificación de los productos farmacéuticos en tres categorías de riesgo, basadas en sus antecedentes regulatorios internacionales, el tiempo de comercialización y el balance beneficio/riesgo del medicamento o vacuna.

Esta estratificación, si bien no implica una diferencia en términos de la información que debe proporcionarse en la descripción del producto ni en las especificaciones de seguridad del mismo, si tiene un impacto importante en las acciones de farmacovigilancia y minimización de riesgos a realizarse según la categoría del producto. Con lo anterior, se busca contribuir al fortalecimiento de las actividades de rutina y concentrar las actividades adicionales de farmacovigilancia y minimización de riesgos en aquellos productos que así lo ameriten.

De acuerdo a lo establecido en la normativa vigente, las categorías para los medicamentos y vacunas son las siguientes:

4.1.1. Categoría I

1. Medicamentos genéricos, incluyendo a su medicamento de referencia.

4.1.2. Categoría II

1. Medicamentos y vacunas comercializados, de los cuales exista una preocupación o asunto de seguridad a nivel nacional o internacional que afecte el balance beneficio/riesgo.
2. Medicamentos y vacunas con modificaciones que impacten en el esquema terapéutico y/o vía de administración.
3. Moléculas nuevas, biológicos o biotecnológicos que cuenten con un Registro Sanitario emitido por una Autoridad Sanitaria reconocida por COFEPRIS e información proveniente de estudios clínicos que permita establecer un perfil de seguridad favorable.
4. Medicamentos Huérfanos que cuenten con un Registro Sanitario/ reconocimiento de huérfano emitido por una Autoridad Regulatoria reconocida por COFEPRIS e información proveniente de estudios clínicos que permita establecer un perfil de seguridad favorable.

5. Medicamentos y vacunas de los cuales ya se conozca su perfil de seguridad en otras condiciones y que hayan sufrido modificaciones que impacten su seguridad.

4.1.3. Categoría III

1. Moléculas nuevas, biológicos o biotecnológicos que no cuenten con un Registro Sanitario emitido por una Autoridad Regulatoria reconocida por COFEPRIS y que la información proveniente de estudios clínicos no permita establecer un perfil de seguridad favorable.
2. Medicamentos Huérfanos que no cuenten con un Registro Sanitario/reconocimiento de huérfano emitido por una Autoridad Regulatoria reconocida por COFEPRIS y que la información proveniente de estudios clínicos no permita establecer un perfil de seguridad favorable.
3. Medicamentos y vacunas comercializados en México en donde exista evidencia de un riesgo a nivel nacional o internacional que potencialmente pueda superar al beneficio.

4.2. ESTRUCTURA GENERAL

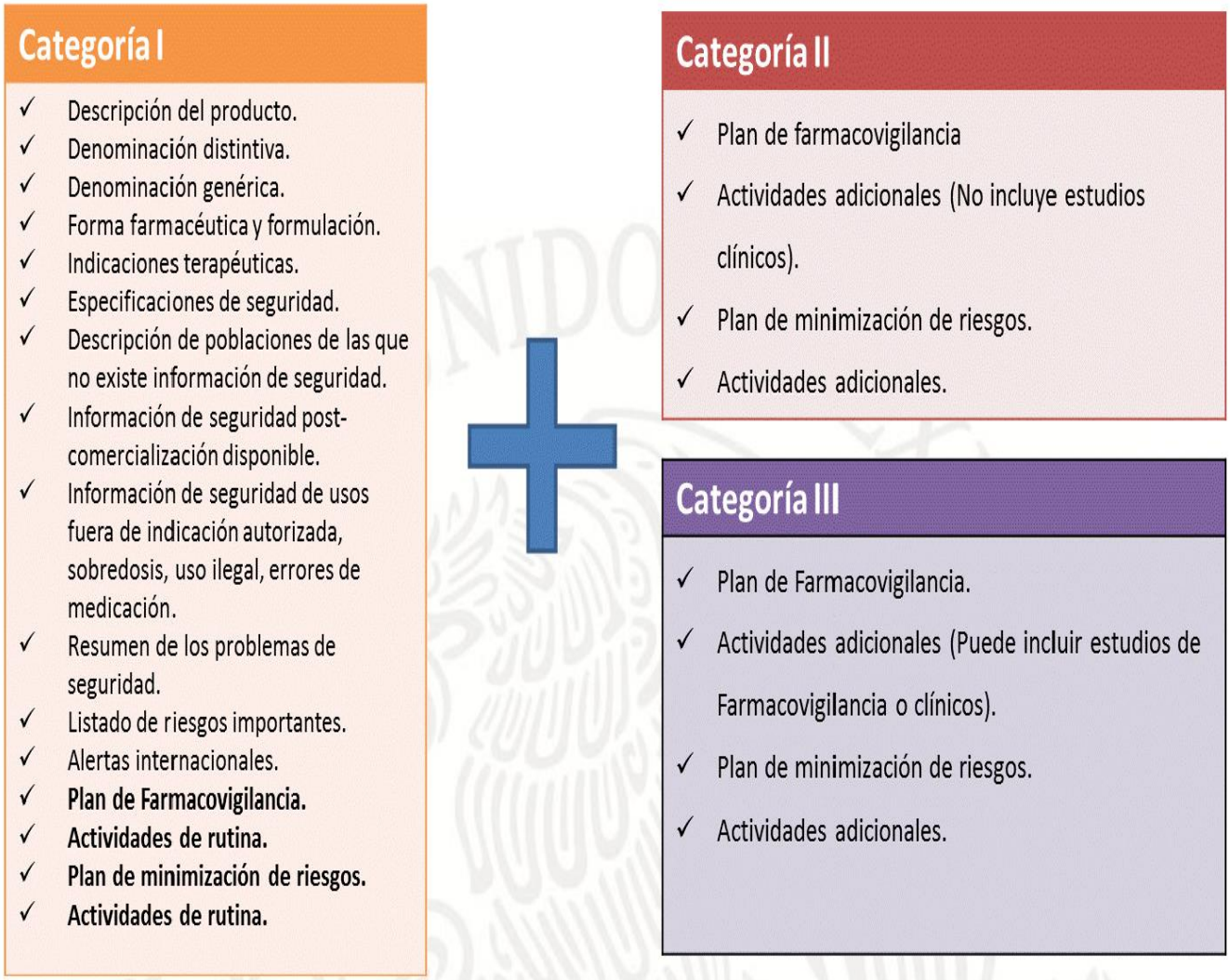
En términos generales, todo PMR deberá contener los siguientes elementos:

1. Escrito de sometimiento
2. Descripción del producto
3. Especificaciones de seguridad
4. Plan de farmacovigilancia
5. Plan de minimización de riesgos

Cuando se cuente con un PMR autorizado por una agencia regulatoria reconocida por COFEPRIS, se podrá ingresar la versión en español con la misma estructura, siempre y cuando el contenido cumpla con lo solicitado en esta guía. Las actividades específicas para México que no estén contenidas en dicho plan se podrán incluir como anexo.

Como se mencionó previamente, la estructura del PMR no se ve afectada por la categoría del producto, sin embargo sí existen diferencias en el alcance de las acciones de farmacovigilancia y minimización de riesgos, como puede observarse en la figura 1.

Figura 1. Plan de Manejo de Riesgos.



5. ESCRITO DE SOMETIMIENTO

La carta de sometimiento deberá contener la siguiente información:

Antecedente regulatorio: señalar bajo qué punto del numeral 8.4.1. de la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia se está sometiendo el PMR.
Indicar si el producto solicitará reunión ante el Comité de moléculas nuevas (CMN).

1. Denominación genérica del medicamento o vacuna.
2. Denominación distintiva del medicamento o vacuna.
3. Forma farmacéutica.
4. Presentaciones.
5. Indicación.
6. Número de registro (si aplica).
7. Fracción del medicamento.
8. Categoría del PMR del producto, fundamento y justificación con que se establece dicha categoría (numeral correspondiente de la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia).
9. Tipo, título y versión de la actividad de farmacovigilancia adicional propuesta (si corresponde).
10. Código de PMR (si aplica) y número de revisión correspondiente.
11. Formato en que se somete el trámite (CD/USB).
12. Listado de los archivos electrónicos que integran el trámite.
13. Datos y firma del responsable de Farmacovigilancia.

6. ESTRUCTURA DEL PMR

6.1. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

La información solicitada en este apartado tiene la finalidad de establecer las características regulatorias y farmacológicas esenciales del producto.

Los datos que deberán estar incluidos en esta sección son:

6.1.1. Información general y regulatoria

1. Denominación distintiva (Homologar la denominación distintiva en todo el documento que se someterá en México).
2. Denominación genérica.
3. Grupo terapéutico (ATC).
4. Nombre del titular del registro o solicitante.
5. Número de registro (si aplica).
6. Estatus regulatorio (puede ser presentado como anexo):
   a) Países o regiones donde está autorizado.
   b) Fecha de autorización para cada país o región (No aplica cuando México sea primer país de registro).
   c) Estatus de comercialización y fecha de inicio de la misma (No aplica cuando México sea primer país de comercialización).
   d) Si el medicamento tiene alguna preocupación de seguridad en evaluación por alguna otra agencia regulatoria.

En caso de que el producto contemple distintas indicaciones y éstas hayan sido aprobadas en diferentes momentos, favor de incluir el estatus regulatorio diferenciado para cada una de ellas.

7. Indicaciones terapéuticas. Se pueden incluir las indicaciones terapéuticas internacionales como parte del PMR Global, sin embargo, es indispensable que se presente la siguiente información específica:
   a) Indicaciones terapéuticas ya aprobadas en México (si aplica), con fecha de aprobación de cada una de ellas.
   b) Nuevas indicaciones terapéuticas solicitadas en México (si aplica).

6.1.2. Información farmacológica básica

1. Forma farmacéutica y formulación:
   a) Deberá incluir una descripción breve de la composición (ej. origen de los principios activos o biológicos, principales adyuvantes o residuos en el caso de vacunas y otros componentes inertes, entre otros).
   b) En el caso de biológicos y biotecnológicos se deben incluir datos respecto a los materiales de partida (cepa, sistema de bancos semilla, maestro y de trabajo).
   c) Para todo medicamento que contenga más de un principio activo se deberán incluir las características de cada uno de los componentes. En el caso de vacunas combinadas, se deberán describir cada uno de los componentes antigénicos.
2. Dosis y vía de administración.
3. Presentaciones.
4. Características farmacocinéticas:
   a) Liberación.
   b) Absorción.
   c) Distribución.
   d) Metabolismo.
   e) Eliminación.
5. Características farmacodinámicas, incluyendo mecanismo de acción.

6.2. ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD

Este apartado constituye la parte medular del Plan de Manejo de Riesgos, ya que de la información vertida en ella determinan el balance beneficio/riesgo y, consecuentemente, las acciones de farmacovigilancia y minimización de riesgos correspondientes.

Está integrado por diversos elementos:

1. Descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad.
2. Información de seguridad post-comercialización disponible.
3. Información de seguridad de usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación.

4. Listado de riesgos importantes.
5. Resumen de los problemas de seguridad.
6. Alertas internacionales.

En caso de no contar con la información, se deberá de especificar la justificación correspondiente.

6.2.1. Descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad

Para poder llegar a la descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad, es necesario primero establecer la información disponible, a través de la caracterización de la enfermedad y el desarrollo del producto, por tanto, este apartado está constituido por 3 elementos:

1. La descripción de la enfermedad y sus características epidemiológicas.
2. Desarrollo preclínico y clínico del producto.
3. Poblaciones para las que no existe información de seguridad.

6.2.1.1. Descripción de la enfermedad y sus características epidemiológicas

La información contenida en esta sección permite definir las características de la(s) enfermedad(es) que constituyen la indicación del medicamento o vacuna, así como de la población afectada por la misma, Permitiendo contextualizar los beneficios y riesgos del producto. Colocar una descripción ejecutiva sobre los siguientes puntos:

1. Breve descripción de la enfermedad objetivo.
2. Epidemiología de la indicación (en la medida de lo posible se deberá incluir información específica para México, en caso de que esto no esté disponible, indicar el motivo y proporcionar información internacional):

   a) Incidencia y prevalencia de la enfermedad.

   b) Historia natural de la enfermedad.

c) Datos demográficos de la población objetivo (edad, sexo y origen étnico, entre otros).

3. Fisiopatología de la enfermedad.
4. Factores de riesgo para la enfermedad.
5. Opciones de tratamiento.
6. Comorbilidades.
7. Tratamientos concomitantes de las comorbilidades mencionadas.

6.2.1.2. Desarrollo preclínico y clínico del producto

Los estudios preclínicos y clínicos que constituyen el desarrollo del producto son los que brindan la certeza científica de la eficacia y seguridad del producto, permiten establecer reacciones adversas y riesgos importantes, así como identificar elementos que pueden constituir preocupaciones de seguridad que deberán ser vigiladas en la etapa post-comercialización.

Es importante que esté incluida la información de la(s) indicación(es) solicitada(s).

Para los medicamentos genéricos, siempre que sea posible, se deberán proporcionar, además del estudio de intercambiabilidad, elementos bibliográficos que aporten información respecto a datos de toxicidad que tengan implicaciones en el perfil de seguridad del producto.

Respecto al desarrollo clínico, deberán incluir información de los estudios con los que se demostró eficacia y seguridad.

En el caso de los biocomparables, la información clínica que se proporcione deberá ir enfocada a demostrar biocomparabilidad con el innovador en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia.

Para las vacunas, se deberán incluir los estudios con los que se determinó seguridad, reactogenicidad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna en cuestión. Y, en caso de que aplique, se podrán incluir estudios sobre la excreción del microorganismo, las interacciones con otras vacunas y la interferencia con anticuerpos maternos.

Cuando existan modificaciones al esquema terapéutico o vía de administración, se deberá proporcionar la evidencia científica que sustente la seguridad de las modificaciones.

6.2.1.3. Estudios preclínicos

Se deberá incluir la siguiente información, a través de un resumen detallado o tablas:

1. Número de estudios realizados.
2. Tipo de estudios realizados.
3. Breve descripción del estudio.
4. Detallar los hallazgos de seguridad (toxicidad de dosis únicas y repetidas, toxicidad reproductiva, toxicidad para el desarrollo, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, genotoxicidad, carcinogenicidad, toxicidad general –cardiovascular, respiratoria, del sistema nervioso–, otras toxicidades).
5. En el caso de productos biológicos y biotecnológicos se deberá incluir información respecto a la inmunogenicidad de sus componentes y, en caso de que aplique (como en el caso de vacunas) la potencia de los mismos.
6. Relevancia para el uso clínico, indicando si este hallazgo ha sido confirmado por los datos clínicos, no ha sido refutado adecuadamente por los datos clínicos o si su significado es incierto y las implicaciones que esto pudiera tener en la seguridad del producto.
7. Resumen de las preocupaciones de seguridad en la etapa pre-clínica.

En caso de no contar con la información, se deberá de especificar la justificación correspondiente.

6.2.1.4. Desarrollo clínico

Se deberá presentar un resumen del desarrollo clínico del producto, que contenga la siguiente información:

1. Número de estudios realizados por fase.
2. Una breve sinopsis de cada estudio que incluya el diseño, objetivo, desarrollo y resultados.
3. Análisis agrupado de:

a) Población estudiada y características de la misma (edad, sexo, origen étnico, dosis estudiadas, duración de la exposición, exposición acumulada).

b) Resultados de eficacia.

c) Hallazgos de seguridad.

Adicionalmente, como anexo, se deberá presentar un reporte más detallado de los estudios clínicos específicos para las indicaciones solicitadas, que permita el análisis de los datos poblacionales, de eficacia y seguridad.

6.2.1.5. Poblaciones para las que no existe información de seguridad

En este apartado, se deben discutir los riesgos sobre las poblaciones que no fueron estudiadas previamente en los estudios clínicos, y cuáles podrían ser los posibles riesgos que en un determinado momento se pudieran presentar por el consumo de dicho medicamento. Estas poblaciones generalmente incluyen las siguientes (sin ser limitativas):

- Población pediátrica.
- Población geriátrica.
- Mujeres embarazadas o en lactancia.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática.
- Otras condiciones específicas aplicables (inmunocompromiso, pacientes con otras comorbilidades relevantes o subpoblaciones con un polimorfismo conocido, entre otras).

6.2.2. Información de seguridad post-comercialización disponible

Debido a las condiciones controladas en que tradicionalmente se desarrollan los medicamentos, no es posible establecer con absoluta certeza el perfil de seguridad de los medicamentos o vacunas, por lo que en muchas ocasiones, durante el periodo de post-comercialización se identifican, caracterizan, confirman, o descartan preocupaciones de seguridad, haciendo fundamental la recolección y análisis de la información que se genera en esta etapa.

Para aquellos productos ya comercializados, ya sea en México u otro país, se deberá incluir la siguiente información:

6.2.2.1. Actualización de las preocupaciones de seguridad

Durante la vida de un producto, es habitual que sus preocupaciones de seguridad se actualicen conforme el uso del mismo se vaya extendiendo, tanto en tiempo como en población. Estas actualizaciones pueden ser positivas, negativas o neutras en términos del balance beneficio/riesgo del producto y pueden deberse a diversas causas como la finalización de estudios clínicos o farmacovigilancia que proporcionen más información respecto a los riesgos o información faltante, la revisión retrospectiva de la información acumulada de seguridad del producto, etc. Siempre que estas actualizaciones se reflejen en un cambio en los riesgos identificados y potenciales, las interacciones, la información faltante o la inclusión o exclusión de poblaciones especiales, se esperaría una actualización al PMR.

Según el cambio en el balance beneficio/riesgo del producto, puede requerirse una modificación en las actividades de farmacovigilancia y de minimización de riesgos (particularmente relevante cuando se somete un PMR o su actualización. Teniendo en consideración lo siguiente:

- La autoridad sanitaria lo solicite con base en una preocupación de seguridad o asunto de seguridad.
- El titular de registro sanitario o su representante legal haya identificado una preocupación de seguridad o asunto de seguridad que lo requiera.

6.2.2.2. Estudios post-comercialización

En caso de que se haya llevado a cabo algún estudio post-comercialización (nacional o internacional) presentar, la siguiente información:

- Tipo y características.
- Justificación.
- Objetivo.
- Población estudiada.
- Duración.
- Pacientes expuestos (número de pacientes y duración de la exposición).
- Detallar hallazgos de seguridad (Reporte final o el reporte parcial de resultados).

Si no se cuenta con la información se deberá especificar la justificación correspondiente.

6.2.2.3. Uso post-comercialización

- Número de pacientes expuestos, preferentemente expresados en los siguientes supuestos:
  1. Por grupo de edad y género.
  2. Por indicación.
  3. Por vía de administración.
  4. Por dosis.
- Hallazgos de seguridad:

  1. Descripción amplia de EA, RAM, SRAM, ESAVI.
  2. Uso fuera de indicación.
  3. Uso en poblaciones no estudiadas durante el desarrollo clínico.

Si no se cuenta con la información se deberá especificar la justificación correspondiente.

6.2.3. Información de seguridad de usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación

Este apartado busca contar con la información de seguridad relativa a un uso inadecuado del producto, sea bajo circunstancias intencionales o accidentales, identificando la posibilidad para que éstas se presenten y las consecuencias de las mismas en la persona afectada.

6.2.3.1. Usos fuera de indicación autorizada

Señalar si se ha identificado un posible uso fuera de indicación, el impacto del mismo y qué medidas se consideran para minimizar dicha posibilidad. Indicar si se ha presentado esta situación durante los estudios clínicos o, si aplica, durante la fase post-comercialización.

6.2.3.2. Sobredosis

Señalar si se ha identificado alguna posibilidad de que se presente sobredosis, el impacto del mismo y qué medidas se consideran para minimizar dicha posibilidad. Indicar si se ha presentado esta situación durante los estudios clínicos o, si aplica, durante la fase post-comercialización.

6.2.3.3. Uso ilegal

Indicar si ha identificado alguna situación en las que de manera intencional e inapropiada el medicamento o vacuna no se haya empleado de acuerdo con la información para prescribir autorizada, teniendo como connotación la intención de mal uso del medicamento para causar un efecto en otra persona, incluyendo entre otros: la comercialización de medicamentos para fines recreativos y el uso de un medicamento para facilitar agresiones/asaltos, cuando esté disponible.

6.2.3.4. Errores de medicación

Señalar si se ha identificado la posibilidad de que se presenten errores de medicación, el impacto de los mismos y qué medidas se consideran para minimizar dicha posibilidad. Indicar si se ha mostrado esta situación durante los estudios clínicos o, si aplica, durante la fase post-comercialización.

6.2.3.5. Otros

Dependiendo del producto, es posible que se requiera proporcionar información respecto a otros posibles problemas específicos, como:

- Residuos de la sustancia activa que puedan representar un riesgo a la persona o el medio ambiente.
- Para el caso de vacunas vivas atenuadas se deberá proporcionar información respecto a una posible excreción del microorganismo o la posibilidad de mutación del mismo a la variedad silvestre.
- Problemas relacionados con el uso de dispositivos médicos.
- Formas farmacéuticas innovadoras.
- Posibilidad de transmisión de agentes infecciosos.

En el caso de biológicos, biotecnológicos y biocomparables se deberá presentar información respecto al almacenamiento y distribución del medicamento y cómo ésta podría afectar la eficacia o seguridad del producto, por ejemplo, ruptura de cadena de red frio (resultados de las pruebas de estabilidad), fotosensibilidad y alteraciones en la reconstitución, entre otras.

6.2.4. Listado de riesgos importantes

Los riesgos importantes son aquellos que pueden tener un impacto negativo en el balance beneficio/riesgo del producto o que tengan implicaciones para la salud pública. Lo que constituye un riesgodependerá de varios factores incluyendo el impacto en el individuo, la seriedad del riesgo y el impacto en la salud pública.

Un riesgo identificado es aquel para el cual existen pruebas suficientes de una asociación con el medicamento o vacuna de interés, mientras que en un riesgo potencial es el suceso médico no deseado, para el cual existen bases que permiten suponer una asociación con el medicamento o vacuna de interés, pero dicha asociación no ha sido confirmada.

Para los productos genéricos, la expectativa es que las especificaciones de seguridad sean las mismas que aquellas del producto de referencia o de otros productos genéricos de los cuales exista un PMR. Si existen discrepancias entre los PMR aprobados para dichos productos, se espera que el solicitante proponga y justifique las especificaciones de seguridad más apropiadas para su producto. Excepcionalmente, el solicitante de un nuevo producto genérico puede agregar o retirar preocupaciones de seguridad respecto al perfil de seguridad del producto de referencia, si esto se justifica apropiadamente (por ejemplo, cuando hay una versión más actualizada que el perfil de referencia o cuando hay diferencias entre las características del nuevo producto y el de referencia, como cuando el riesgo está asociado a un excipiente que está presente únicamente en algunos productos que contienen la misma sustancia activa).

En el caso de los productos biocomparables, las preocupaciones de seguridad deben ser, por lo menos, iguales a las del producto de referencia, excepto en aquellos casos donde esté justificado. Esta justificación puede incluir situaciones donde se sabe que un riesgo particular del producto de referencia está relacionado con un componente, el proceso de manufactura u otro factor que no está presente en el biocomparable o cuando la preocupación de seguridad es específica a un uso particular (por ejemplo, la vía de administración o la indicación) que no se comparte con el producto de referencia, siempre tomando en consideración el potencial de uso fuera de indicación.

6.2.4.1. Riesgos importantes identificados y potenciales

Para medicamentos y vacunas considerados categoría I, y de acuerdo al numeral 8.4.3.1.2.5 de la NOM-220-SSA1-2016, sólo se deberán listar estos riesgos. Para medicamentos y vacunas categorías II y III, para cada uno de estos riesgos se deberán proporcionar los siguientes datos:

1. **Tipo de riesgo** (identificado o potencial).

2. **Frecuencia.** Presentar tanto la frecuencia con que se presentó durante los estudios clínicos, como la frecuencia con que se ha registrado durante la vida comercial del producto, si es que éste ya ha sido comercializado. Este dato deberá estar expresado tanto en números absolutos como porcentaje, con un intervalo de confianza del 95%.

3. **Gravedad.** Se deberá describir la gravedad de los eventos, en qué número y porcentaje se presentaron eventos graves. Al igual que la frecuencia, se deberá proporcionar información tanto de estudios clínicos como de producto comercializado, si aplica.

4. **Consecuencia del riesgo.** describir el desenlace de los eventos, se deberá proporcionar información tanto de estudios clínicos como de producto comercializado, si aplica.

5. **Severidad.** Se deberá distinguir el número de casos según grado de severidad y que porcentaje representa de los mismos. También se deberá proporcionar información correspondiente a estudios clínicos como a producto comercializado, cuando aplique.

6. **Incidencia/prevalencia de base en la población objetivo o bien en la población general.** Mencionar si el riesgo tiene una incidencia o prevalencia específica en la población objetivo que pueda hacer que este se presente con una mayor frecuencia que en población general. En caso de que no se tenga incidencia específica, se podrá proporcionar información respecto a la incidencia en población general.

7. **Grupos o factores de riesgo.** Señalar aquellos factores predisponentes que puedan hacer más factible que se presente el riesgo en el paciente.

8. **Mecanismo potencial.** No en todos los casos se puede establecer con certeza el mecanismo que genera un riesgo, en estos casos se deberá mencionar que se desconoce, y, de ser posible, proporcionar las hipótesis que podrían explicar la asociación.

9. **Posibilidad de prevención.** Medidas que pueden ser tomadas para evitar que se presente un riesgo o bien, si ya se ha presentado, para evitar su recurrencia.

10. **Impacto en el paciente.** En caso de contar con casos, asociar con el desenlace de los mismos, en caso de que el riesgo no se haya presentado aún, discutir las posibles consecuencias en la vida del paciente.

11. **Impacto en la salud pública.** Discutir, de acuerdo a las características del riesgo, el posible impacto que la presencia de uno o varios casos de este riesgo puedan tener sobre la salud pública y el sistema de salud.

12. **Impacto en el balance beneficio/riesgo del producto.** Se deberá realizar un análisis o discusión argumentando el impacto en el balance beneficio/riesgo del producto, en caso de que se encuentre disponible.

13. **Fuentes de evidencia.** Citar las fuentes documentales que soportan la información anteriormente descrita.

14. **Terminología MedDRA asociada.** Mencionar todos los términos MedDRA relacionados con el Riesgo.

Para el caso de las combinaciones, se deberán describir los riesgos para cada uno de los principios activos y la interacción entre los mismo.

6.2.4.2. Interacciones

Se deberán mencionar todas aquellas interacciones identificadas y potenciales asociadas al producto con otros medicamentos, medicamentos herbolarios, alimentos o suplementos alimenticios; el mecanismo biológico por el que se pueden generar interacciones (si no se presentó en los apartados de farmacocinética y farmacodinamia), así como el efecto que pueden generar en el paciente (por ejemplo, aumento o disminución de la efectividad terapéutica del producto o de la sustancia interactuante).

6.2.4.3. Efectos farmacológicos asociados a la clase terapéutica

Para categoría I enlistar los efectos farmacológicos de clase terapéutica disponibles en la literatura.

Para categoría II y III describir los riesgos que son característicos de la clase terapéutica a la que pertenece el producto. Se debe señalar con qué frecuencia se ha presentado en otros fármacos, la gravedad, severidad y resultado de los eventos y la posibilidad de que se presenten asociados al producto, si es que aún no está descrito para el mismo.
Si esta información ya fue presentada en otra sección del documento, se puede hacer mención a esta situación y señalar dónde puede ser encontrada.

6.2.5. Resumen de los problemas de seguridad

Se deberá incluir un resumen (tabla o listado) de los problemas de seguridad detectados en las secciones anteriores:

- Riesgos identificados importantes
- Riesgos potenciales importantes
- Información faltante

6.2.6. Alertas internacionales

En este apartado, se deberán incluir todas aquellas medidas tomadas por las autoridades reguladoras internacionales a consecuencia de modificaciones en el perfil de seguridad de la(s) molécula(s) o del medicamento.
Se deberá describir la medida regulatoria tomada y el impacto de la misma.

6.3. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

El plan de farmacovigilancia describe las actividades de rutina y en algunos casos las actividades adicionales de acuerdo a las especificaciones de seguridad del medicamento o vacuna, diseñadas para monitorear, identificar y caracterizar los riesgos de los medicamentos o vacunas.

En general, para cada preocupación de seguridad deberá existir una actividad de farmacovigilancia asociada.

6.3.1. Actividades de farmacovigilancia de rutina

Todos los productos, independientemente de la categoría de su PMR, deberán presentar una descripción escrita o gráfica de los procesos para la realización de actividades de rutina; es importante que se describan específicamente los que son o serán utilizados en México, incluyendo las vías de contacto para profesionales de la salud y usuarios.

6.3.2. Actividades de farmacovigilancia adicionales

El tipo de actividad adicional dependerá, en primer lugar, de si el producto es catalogado como categoría II o III. Aquellos que cumplan para los criterios de categoría III deberán presentar una actividad adicional, que puede incluir estudios de farmacovigilancia o

clínicos dependiendo del riesgo del producto y la información que se considere oportuno obtener durante el periodo de post-comercialización temprana del producto.

En el caso de los productos categoría II, deberá describirse y realizarse alguna actividad adicional, como:

1. Programas de farmacovigilancia.
2. Reporte estimulado.
3. Vigilancia activa.

Dentro de la metodología, se deberá considerar la medición de la efectividad o impacto de la actividad adicional. Asimismo, dentro del plan de farmacovigilancia se deberán enlistar todas aquellas actividades orientadas a profundizar el conocimiento respecto a las preocupaciones de seguridad que se estén llevando a cabo o estén por realizarse en México u otros países.

6.4. PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS

El plan de minimización de riesgos describe las actividades e intervenciones que tienen como objetivo el prevenir o reducir la probabilidad o severidad de ocurrencia de RAM asociadas a la utilización del producto.

Al igual que para las actividades de farmacovigilancia, existen actividades de rutina y adicionales, requiriéndose actividades de rutina para todas las categorías, mientras que las adicionales se considerarán para las categorías II y III.

Para cada preocupación de seguridad deberá establecerse una actividad de minimización de riesgos cuando así se requiera. En el supuesto que se considere que la preocupación de seguridad no requiere una actividad adicional, deberá ser indicado y justificado.

6.4.1. Actividades de Minimización de Riesgos de rutina

Las actividades de rutina corresponden a estrategias que son aplicables a todos los medicamentos y se realizan de forma habitual. En general se consideran actividades de rutina:

1. Textos específicos en IPP.

2. Instructivo para el paciente.
3. Etiquetas, envases y marbetes.
4. Leyendas de protección.
5. Restricciones para la prescripción.

La información para prescribir, es un documento estandarizado dirigido a los profesionales de salud, que les permite acceder de forma rápida a la información del medicamento, incluyendo los riesgos más importantes y comunes asociados al mismo, así como recomendaciones para minimizar la posibilidad de presentación del riesgo o su identificación temprana, como: modificaciones de dosis cuando se presentan reacciones adversas, advertencias sobre posibles interacciones, realización de estudios de laboratorio y gabinete, monitoreo de síntomas específicos, etcétera.

Por otro lado, el instructivo para el paciente también tiene la finalidad de proporcionar información sobre el medicamento y advertencias respecto a su uso, en un lenguaje sencillo y comprensible.

Las etiquetas, envases y marbetes buscan disminuir la posibilidad de errores de medicación, mediante la identificación clara y precisa de los medicamentos o vacunas, especialmente si existe más de una presentación o requieren almacenamiento o manejo especial. También es una medida que contribuye al uso racional del medicamento.

Las restricciones para la prescripción son medidas propuestas por el titular del registro sanitario y evaluadas por la Autoridad Sanitaria para controlar el acceso a medicamentos que podrían implicar un riesgo importante para la población.

Por último, las leyendas de protección incluyen restricciones de uso en poblaciones específicas, condiciones de almacenamiento y toda aquella información que promueva el correcto uso del producto de acuerdo con lo estipulado en la legislación.

6.4.2. Actividades de minimización de riesgos adicionales

Las actividades adicionales de minimización de riesgo, están orientadas a reforzar el conocimiento de los riesgos tanto en los profesionales de la salud como en los pacientes. No se deberá mezclar con material promocional para el producto. Algunos ejemplos de actividades adicionales de minimización de riesgos son las siguientes:

1. Material educativo para profesionales de la salud y pacientes.
2. Material de difusión (folletos, páginas de Internet, tarjetas de alerta).

3. Programas de apoyo a pacientes.
4. Acciones de capacitación.
5. Carta dirigida a los profesionales de la salud.

7. Operación del Centro Nacional de Farmacovigilancia

En cumplimiento a lo dispuesto por el artículo Tercero fracción VI, del Acuerdo por el que se delegan las facultades que se señala, en los Organismos Administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y de conformidad con los numerales 4.8, 7.1.1, 7.1.9, 7.1.19, de la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia, el Centro Nacional de Farmacovigilancia:

7.1 Respecto a Moléculas Nuevas.

7.1.1. Emitirá los acuses de recibo correspondientes al Plan de Manejo de Riesgos (PMR), que presenten los Titulares de los Registros Sanitarios o sus Representantes Legales para aquellos medicamentos de los cuales pretendan obtener un registro sanitario para su comercialización en México.
7.1.2. Evaluará el PMR sometido por los Titulares de los Registros Sanitarios o sus Representantes Legales e integrará sus comentarios a la opinión emitida por el comité de moléculas nuevas, donde se informará a los particulares sobre la aprobación o rechazo del PMR.
7.1.3. En el caso de rechazo, aprobará el PMR, cuando los Titulares de los Registros Sanitarios o sus Representantes Legales, de conformidad con el numeral 7.4.2.5 de la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia, den respuesta al requerimiento y presenten nuevamente su PMR.
7.1.4. Solicitar a los Titulares de los Registros Sanitarios o sus Representantes Legales aclarar cualquier duda o presentar la información adicional que se requiera, conforme a lo dispuesto en el numeral 7.4.2.5 de la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.
7.1.5. Todos los documentos sometidos por los Titulares de los Registros Sanitarios o sus Representantes Legales serán integrados al expediente correspondiente con fines de análisis de información y estarán a disposición del CNFV para cuando se requieran con fines de garantizar el perfil de seguridad del producto.

7.2 Respecto a Moléculas con registro actual.

7.2.1. Emitirá los acuses de recibo correspondientes, para los PMR que presenten los Titulares de los Registros Sanitarios o sus Representantes Legales, conforme a lo establecido en el numeral 8.4 de la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia, y se descargarán como tal en la página de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios para consulta del usuario y en su caso la impresión de la imagen de dicha información.
7.2.2. Requerir a los Titulares de los Registros Sanitarios o sus Representantes Legales aclarar cualquier duda o presentar la información adicional que se requiera, conforme a lo dispuesto en el numeral 7.4.2.5 de la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.
7.2.3 Todos los documentos sometidos por los Titulares de los Registros Sanitarios o sus Representantes Legales serán integrados al expediente correspondiente con fines de análisis de información y estarán a disposición del CNFV para cuando se requieran con fines de garantizar el perfil de seguridad del producto.

7.3 Respecto a Medicamentos huérfanos, biológicos y biotecnológicos.

7.3.1 Emitir la respuesta para los PMR que presenten los Titulares de los Registros Sanitario o sus Representantes Legales conforme a lo establecido en el numeral 8.4 de la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia, conforme a lo establecido en los numérales 7.1 y 7.2 de la presente guía.
7.3.2. Requerir a los Titulares de los Registros Sanitarios o sus Representantes Legales aclarar cualquier duda o presentar la información adicional que se requiera, conforme a lo dispuesto en el numeral 7.4.2.5 de la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.
7.3.3. Todos los documentos sometidos por los Titulares de los Registros Sanitarios o sus Representantes Legales serán integrados al expediente correspondiente con fines de análisis de información y estarán a disposición del CNFV para cuando se requieran con fines de garantizar el perfil de seguridad del producto.

8. REFERENCIAS

European Medicines Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product – or population specific considerations II: Biological medicinal products.* Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf [Consultado el 25 de abril de 2017].2NOM -220-SSA-2016 “Instalación y

operación de la farmacovigilancia" 3. Organización Panamericana de la Salud. Planes de Gestión de Riesgos para las Américas. (Borrador en Consulta) Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia. Red PARF Documento Técnico No. Washington DC Diciembre de 2013. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=23887 [Consultado el 25 de abril de 2017] 4. Organización Panamericana de la Salud. *Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas y Guía para la Preparación de una Solicitud de Registro Sanitario*. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Grupo de Trabajo de Vacunas. Red PARF Documento Técnico No. 1. Washington D.C. Marzo del 2010. Disponible en: http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18626es/s18626es.pdf [Consultado el 25 de abril de 2017] 5. U.S. Food & Drug Administration. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. Disponible en: https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDAMA/FullTextofFDAMAlaw/default.htm#SEC. 406 [Consultado 21 de junio de 2017)European Medicines Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices – Module V (Rev 2)*. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf [Consultado 25 de abril de 2017] 6. U.S. Food & Drug Administration. *Food and Drug Administration Modernization Act of 1997*. Disponible en: https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDAMA/FullTextofFDAMAlaw/default.htm#SEC. 406 [Consultado 21 de junio de 2017) 7. Wilkins Parker, J., Pharm.D. *Risk Management in the United States*. [Presentation] Food and Drug Administration. Disponible en: https://www.fda.gov/downloads/drugs/resourcesforyou/healthprofessionals/ucm473163.pd 8. World Health Organization. *Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. Revision of WHO TRS 924, Annex 1*. POST ECBS Version. 2016 Disponible en: http://www.who.int/biologicals/expert_committee/Clinical_changes_IK_final.pdf?ua=1 [Consultado el 25 de abril de 2017]