SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

COFEPRIS
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS

Guía de Farmacovigilancia para la elaboración del Reporte Periódico de Seguridad

El presente documento define, conforme a lo establecido en el numeral 8.2.1. de la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 instalación y operación de la farmacovigilancia y sus modificaciones, Publicada en el diario Oficial de la Federación el 30 de septiembre del 2020, la información que deberá contener el Reporte Periódico de Seguridad para medicamentos o vacunas.

Ciudad de México a 18 de enero del 2021

Av. Marina Nacional Núm. 60, Piso 4, Colonia Tacuba, D.T. Miguel Hidalgo, Ciudad de México, C.P. 11410
T: 55 50 80 52 00 www.gob.mx/cofepris

México 2021 Año de la Independencia

Lista de tablas

TABLA I. ESTADO DE AUTORIZACIÓN A NIVEL MUNDIAL DE MEDICAMENTOS O VACUNAS QUE CUENTEN CON REGISTRO SANITARIO PARA SU COMERCIALIZACIÓN 13

TABLA II. MODIFICACIONES A LA IPPA AUTORIZADA SOMETIDO A LA AUTORIDAD REGULATORIA 16

TABLA III. ESTIMACIÓN ACUMULADA DE PACIENTES EXPUESTOS EN ESTUDIOS CLÍNICOS 17

TABLA IV. ESTIMACIÓN ACUMULADA DE PACIENTES EXPUESTOS EN POBLACIONES ESPECIALES DURANTE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS 17

TABLA V. ESTIMACIÓN DE PACIENTES EXPUESTOS DURANTE LA POST-COMERCIALIZACIÓN EN EL PERIODO DEL RPS 18

TABLA VI. ESTIMACIÓN DE PACIENTES EXPUESTOS DURANTE LA EXPOSICIÓN POST-COMERCIALIZACIÓN EN POBLACIONES ESPECIALES 19

TABLA VII. SUMATORIA DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES EN ESTUDIOS CLÍNICOS 24

TABLA VIII. SRAM, RAM O ESAVI GRAVES Y NO GRAVES POSTERIORES A LA COMERCIALIZACIÓN Y EA GRAVES EN ESTUDIOS DE NO INTERVENCIÓN 22

TABLA IX. RESUMEN DE ESTUDIOS CLÍNICOS TERMINADOS O EN CURSO 26

TABLA X. LISTADO DE ESTUDIOS CUYO OBJETIVO PRINCIPAL SEA LA SEGURIDAD 25

TABLA XI. PRESENTACIÓN DE SEÑALES NUEVAS, EN CURSO Y CERRADAS 32

TABLA XII. RESUMEN SOBRE SRAM, RAM, EA, ESAVI Y PROBLEMAS DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS Y VACUNAS EN MÉXICO 37

1. DEFINICIONES

Balance beneficio/riesgo: al resultado de la evaluación de los efectos terapéuticos positivos del medicamento o vacuna en relación con los riesgos.

Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV): al área de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos, adscrita a la COFEPRIS, que se encarga conforme la normativa aplicable, de emitir las políticas y lineamientos para la operación de la Farmacovigilancia en el territorio nacional.

Denominación distintiva: al nombre que como marca comercial le asigna el laboratorio o fabricante a sus especialidades farmacéuticas con el fin de distinguirla de otras similares, previa aprobación de la autoridad sanitaria y registro ante las autoridades competentes.

Denominación genérica o nombre genérico: al nombre del medicamento o vacuna, determinado a través de un método preestablecido, que identifica al fármaco o sustancia activa, reconocido internacionalmente y aceptado por la autoridad sanitaria.

Error de medicación: a cualquier acontecimiento prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a la utilización inapropiada de los medicamentos y vacunas, cuando éstos están bajo el control de los profesionales de la salud o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación (distintiva o genérica), preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización.

Estudio clínico: a cualquier investigación que se lleva a cabo en seres humanos y que tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de un medicamento en investigación. Para los propósitos de esta Norma, se dividen en dos tipos: a) estudios de intervención (también conocidos como ensayos clínicos) y b) estudios de no intervención (estudios observacionales). Incluye los estudios fase I, II, III y IV, a

que se refiere el artículo 66, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Estudio clínico finalizado: es el estudio clínico que ya ha terminado y del cual se cuenta con el reporte final.

Estudio de Farmacovigilancia (cuyo objetivo es la seguridad): a cualquier estudio clínico relacionado con un medicamento o vacuna autorizada que busca identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo de seguridad, el cual posibilita confirmar el perfil de seguridad del medicamento o vacuna, proponer medidas efectivas y medir su efectividad para la minimización de riesgos. Estos estudios podrán tener un diseño de estudio de tipo intervencional o no intervencional.

Evento adverso (EA): a cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.

Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI): a la(s) manifestación(es) clínica(s) o evento médico que ocurren después de la vacunación y son supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización. La temporalidad dependerá de cada una de las vacunas.
Falta de eficacia (fallo terapéutico, inefectividad terapéutica): a la ausencia, disminución o cambios del efecto terapéutico que aparecen de manera inesperada con el uso para la indicación autorizada de medicamentos y vacunas.

Farmacovigilancia: a 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.

Información de seguridad de referencia: a toda la información de seguridad relevante contenida en la información autorizada del producto (por ejemplo IPPA) preparada por el titular de Registro Sanitario o su Representante Legal en México.

Medicamento: a toda substancia o mezcla de substancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se

presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrólitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios. Como se establece en el artículo 221, fracción I, de la Ley General de Salud.

Perfil de seguridad: al resultado de la evaluación del balance beneficio/riesgo del medicamento o vacuna, que se plasma en un documento.

Preocupación de seguridad o asunto de seguridad: al riesgo identificado importante, riesgo potencial importante o información faltante de un medicamento o vacuna.

Punto de Corte de Información (PCI): a la fecha en la que termina el periodo del reporte periódico de seguridad, a partir de la cual se debe recabar información para la entrega del siguiente reporte periódico de seguridad y que determina el tiempo máximo de su entrega.

Reacción adversa a un medicamento (RAM): a la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible.

Reacción adversa inesperada: a una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la información para prescribir del producto, ni en la documentación presentada para su Registro Sanitario

Reporte periódico de seguridad (RPS): al documento que provee una evaluación del balance beneficio/riesgo de un medicamento/vacuna y que es sometido por el titular de Registro Sanitario o su representante legal en México al CNFV en períodos definidos posterior a la autorización del Registro Sanitario o comercialización del producto.

Responsable de Farmacovigilancia: al profesional de la salud capacitado en Farmacovigilancia, encargado de coordinar e implementar las actividades en

materia de Farmacovigilancia, quien será el único interlocutor válido en esta materia ante el CNFV.

Riesgo identificado: al suceso médico no deseado, para el cual existen pruebas suficientes de una asociación con el medicamento o vacuna de interés.

Riesgo importante: al riesgo identificado o potencial que puede tener un impacto negativo en el balance beneficio/riesgo del producto o que tenga implicaciones para la salud pública. Lo que constituye un riesgo importante dependerá de varios factores incluyendo el impacto en el individuo, la seriedad del riesgo y el impacto en la salud pública.

Riesgo potencial: al 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.

Señal: a la información que surge de una o más fuentes documentales, incluyendo observaciones y experimentos, la cual sugiere una asociación causal potencialmente nueva o un nuevo aspecto de una asociación previamente conocida entre una intervención y un evento o conjunto de eventos relacionados, ya sean adversos o benéficos y que se considera suficiente para justificar una acción de verificación de la información.

Señal nueva: a la que ha sido identificada durante la evaluación del beneficio/riesgo del reporte periódico de seguridad. Asimismo, se considera como una señal nueva cuando la información clínica de una señal previamente cerrada está disponible durante el intervalo de evaluación del reporte periódico de seguridad.

Señal en curso: a la que permanece bajo valoración en el punto de corte de información durante la evaluación del beneficio/riesgo del reporte periódico de seguridad.

Señal cerrada: aquella cuya valoración ha sido completada durante la evaluación del beneficio/riesgo del reporte periódico de seguridad.

Sospecha de reacción adversa a medicamento (SRAM): a cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos.

Titular de Registro Sanitario o su Representante Legal en México: a la persona física o moral que detenta el Registro Sanitario otorgado por la COFEPRIS para un medicamento/vacuna, el cual cumple con el artículo 168 del Reglamento de Insumos para la Salud.

Unidad de Farmacovigilancia (UFV): a la entidad dedicada a la implementación y desarrollo de actividades de Farmacovigilancia.

Vacuna: a la preparación biológica destinada a generar inmunidad contra una enfermedad mediante la producción de anticuerpos, para eliminar, prevenir o controlar estados patológicos.

2. INTRODUCCIÓN

Los Reportes Periódicos de Seguridad (RPS) proporcionan información relacionada con los beneficios y riesgos de un medicamento o vacuna en la práctica médica diaria y el uso a largo plazo en la etapa posterior a la autorización o su comercialización. Esto puede extenderse a la evaluación de seguridad en poblaciones y situaciones especiales que no pudieron ser investigadas en los estudios clínicos previos a la autorización.

Si un nuevo medicamento o vacuna es aprobado por la Autoridad Regulatoria para su comercialización implica que su seguridad y eficacia ha sido comprobada y que los eventos adversos presentados durante los estudios clínicos previos a la comercialización fueron clínica y estadísticamente aceptables en un grupo controlado de pacientes y durante un periodo corto de seguimiento, aunque esto no significa que la relación beneficio/riesgo sea definitiva.

La relación beneficio/riesgo deberá ser monitoreada en el tiempo a través de los RPS que se proporcionan a la Autoridad Regulatoria, con información concisa, ya sea nueva o emergente que permita el análisis exhaustivo y crítico de dicha relación.

La presente guía está basada en la NOM-220-SSA1-2016, instalación y operación de la farmacovigilancia y sus modificaciones, la cual describe los requerimientos necesarios para la elaboración, los periodos y tiempos establecidos que deberán cumplir los reportes periódicos de seguridad para su entrega a la Autoridad Regulatoria.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Describir los requerimientos necesarios, para orientar al titular de registro sanitario, el representante legal en México o el titular del oficio de reconocimiento de medicamento huérfano en la elaboración, los periodos que deben cubrir y los tiempos de entrega de los *reportes periódicos de seguridad* de medicamentos y vacunas de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016, instalación y operación de la farmacovigilancia y sus modificaciones.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la información requerida en cada una de las secciones que conforman la estructura del RPS.
- Informar los tiempos y periodos establecidos en la NOM-220-SSA1-2016 instalación y operación de la farmacovigilancia y sus modificaciones para el sometimiento de los RPS ante el CNFV.
- Informar que tipo de medicamentos deberán elaborar y someter sus RPS ante el CNFV.
- Informar que tipo de medicamentos deberán elaborar sus RPS e integrarlos al expediente con fines de estar a disposición de la autoridad cuando sean requeridos.

4. GENERALIDADES

Esta guía está elaborada con base a lo establecido en la NOM-220-SSA1-2016, instalación y operación de la farmacovigilancia y sus modificaciones, así como, en la reglamentación internacional, por lo cual no se deberá omitir ninguno de los puntos en la estructura establecida para la elaboración del RPS.

4.1 En caso de no contar con información para alguno de los apartados que conforman el RPS, es necesario que dentro del mismo punto se redacte la justificación correspondiente de la omisión de dicha información.

4.2 El RPS debe someterse en formato electrónico (CD/USB), por lo que no deberá ingresar la información en papel.

4.3 El RPS deberá contar con la firma del responsable de la unidad de Farmacovigilancia, quien deberá estar debidamente acreditado por el CNFV.

4.4 El RPS deberá estar en idioma español en las secciones que se solicitan como tal. Para mayor información ver Anexo **1. Tabla de cumplimientos de RPS.**

5. ESCRITO DE SOMETIMIENTO

Para el sometimiento de los RPS, se deberá entregar un escrito libre a través del Centro Integral de Servicios (CIS) dirigido a la Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia, el cual deberá contener la siguiente información técnica indispensable:

- Denominación genérica del medicamento o vacuna.
- Denominación distintiva del medicamento o vacuna.
- Forma farmacéutica del medicamento o vacuna.
- Número de Registro Sanitario con la fracción o número de reconocimiento en caso de medicamento huérfano.
- Número de RPS que corresponde.
- Número de revisión correspondiente (cuando aplique).
- Periodo que comprende el RPS (dd/mm/aaaa).
- Informar si cuenta con un formato de no comercialización previo al sometimiento de este RPS, en caso afirmativo indicar el periodo de no comercialización.
- Formato electrónico en que se somete el trámite (CD/USB).

Nota: Verificar que la información se encuentre disponible y correcta, en caso de enviar en formato CD favor de no pegar etiquetas sobre el mismo.

- Datos completos de la unidad y del responsable de farmacovigilancia (actualizados y vigentes ante el CNFV) que incluyan:
  - Nombre y firma autógrafa del responsable de la Unidad de Farmacovigilancia
  - Dirección.
  - Número de teléfono y extensión, si aplica.
  - Correo electrónico.

6. ESTRUCTURA

El titular de registro sanitario, el representante legal o el titular del oficio de reconocimiento como medicamento huérfano en México a través del responsable de unidad de farmacovigilancia deberá de presentar el RPS en formato electrónico, en idioma español (en los campos que aplique) y contener la siguiente información:

6.1 Portada.

6.2 Resumen ejecutivo.

6.3 Tabla de contenidos.

6.4 Introducción.

6.5 Estado de la autorización en el mercado nacional e internacional.

6.6 Actualización de las acciones tomadas por las autoridades reguladoras por razones de seguridad.

6.7 Cambios a la información de referencia de seguridad del producto.

6.8 Estimación de pacientes expuestos.

6.9 Tabla resumen de casos individuales de SRAM, RAM, EA, ESAVI o cualquier otro problema de seguridad relacionado al uso de los medicamentos y vacunas, acumulados.

6.10 Resumen de hechos presentados durante los estudios clínicos dentro del período reportado.

6.11 Hallazgos en los estudios cuyo objetivo principal sea la seguridad.

6.12 Información de otros estudios clínicos.

6.13 Información preclínica/no clínica.

6.14 Literatura científica.

6.15 Otros reportes periódicos.

6.16 Falta de eficacia en estudios clínicos.

6.17 Información actualizada

6.18 Generación de señales: nuevas, en curso y cerradas.

6.19 Señales y evaluación de riesgo.

6.20 Resumen sobre problemas de seguridad en México.

6.21 Evaluación del beneficio.

6.22 Análisis del balance beneficio/riesgo.

6.23 Conclusiones y acciones.

6.24 Anexos.

6.25 Listado de fuentes de Información.

6.26 Lista de anexos.

6.27 Lista de abreviaturas.

Nota Las empresas internacionales podrán realizar lo siguiente:

- Referenciar algunos apartados del RPS nacional al internacional.
- Traducir información de forma parcial del RPS internacional, siempre y cuando cumpla con lo solicitado en esta guía.

Para mayor referencia sobre este punto, revisar **ANEXO I** “tabla de cumplimientos de RPS”:

6.1. Portada

La portada del RPS deberá presentarse en hoja membretada por el titular de Registro Sanitario, incluyendo lo siguiente:

- Denominación genérica del medicamento o vacuna.
- Denominación distintiva del medicamento o vacuna.
- Forma Farmacéutica y presentación(es) del medicamento o vacuna.
- Número de Registro Sanitario con fracción (para medicamentos huérfanos deberá colocar el número de reconocimiento).
- Periodo de tiempo que cubre el RPS (dd/mm/aaaa).
- Fecha de inicio de comercialización en México.
- Número de pacientes expuestos en el periodo.
  - Número de notificaciones enviadas al CNFV en el periodo del RPS que está sometiendo.

6.2. Resumen ejecutivo

Esta sección tiene como finalidad proporcionar un resumen en español de la información más importante de cada uno de los apartados del RPS máximo 2 cuartillas. Por lo que en caso de contar con un RPS internacional se deberá realizar la traducción del mismo y colocarlo en esta sección siempre y cuando cumpla con lo solicitado en este punto.

6.3. Tabla de contenidos

En este apartado se realizará un índice paginado, que vincule a la sección a la que haga referencia el cual deberá incluir todas las secciones que comprenden el RPS nacional.

No se deberá realizar un índice paginado sobre la información disponible en el RPS internacional. Ya que la información referenciada al RPS internacional deberá estar en cada uno de los apartados que comprende el RPS nacional.

6.4. INTRODUCCIÓN

Dentro de este apartado, se deberá incluir una breve descripción de la indicación(es) terapéutica(s) y de la población diana autorizada en México.

- Indicación(es) terapéutica(s)
- Población diana autorizada en México.
- Grupo terapéutico.
- Mecanismo(s) de acción.
- Vía de administración.
- Forma farmacéutica.
- Posología por grupo etario (dosis incluyendo unidades, frecuencia de administración y periodo de administración).

Nota: Para empresas que anexen un reporte internacional deberán realizar la traducción al idioma español de este apartado siempre y cuando el RPS internacional cumpla con lo solicitado en este punto, de lo contrario tendrán que elaborar una introducción para México.

6.5. ESTADO DE LA AUTORIZACIÓN EN EL MERCADO NACIONAL E INTERNACIONAL

Deberá describir el estado de autorización de cada país donde el medicamento o vacuna cuente con un Registro Sanitario para su comercialización, en el cual se tendrá que incluir como mínimo los puntos indicados en la tabla I.

Tabla I. Estado de autorización a nivel mundial de medicamentos o vacunas que cuenten con Registro Sanitario para su comercialización

PAÍS	DENOMINACIÓN DISTINTIVA	FORMA FARMACÉUTICA	POSOLOGÍA*	INDICACIÓN(ES) TERAPÉUTICA AUTORIZADA	FECHA DE OBTENCIÓN DE REGISTRO SANITARIO	FECHA DE INICIO DE COMERCIALIZACIÓN

La empresa que cuente con un reporte internacional, deberá llenar la tabla I solo con información referente a México y especificar dentro de esta sección: el número de página(s) donde se encuentre la información correspondiente en el reporte internacional sobre el estado de autorización a nivel internacional.

Nota: para la tabla I solo deberá llenarse con información de los países donde sea titular del registro sanitario o representante legal del medicamento o vacuna en cuestión.

6.6. ACTUALIZACIÓN DE LAS ACCIONES TOMADAS POR LAS AUTORIDADES REGULADORAS POR RAZONES DE SEGURIDAD.

Esta sección se deberá describir las acciones solicitadas o realizadas por autoridades regulatorias a nivel nacional e internacional, en las etapas de investigación y durante la comercialización.

6.6.1. Acciones relacionadas con los medicamentos o vacunas en investigación

Indicar si el medicamento o vacuna ya aprobado y comercializado, está llevando a cabo algún estudio para la aprobación de una nueva(s) indicación(es), así como, el uso en otra población o cambios en las condiciones de uso ya aprobadas. De manera que se tenga alguna de las siguientes acciones tomadas por autoridades regulatorias:

- ❍ Negación de la autorización de un estudio clínico por razones éticas o de seguridad.
- ❍ Suspensión parcial o completa de un estudio clínico o finalización anticipada de un estudio clínico en curso debido a hallazgos de seguridad o falta de eficacia.
- ❍ Retiro del medicamento o vacuna en etapa de investigación.
- ❍ Negación de la autorización de comercialización a una nueva indicación investigada, incluyendo la cancelación voluntaria de una solicitud de autorización de comercialización.

❖ Cambios en las actividades de manejo de riesgo, incluyendo:

- ✦ Modificación(es) al protocolo por motivos de seguridad o eficacia (Por ejemplo, cambio de dosis, cambios en los criterios de inclusión/ exclusión

del estudio, intensificación al monitoreo del sujeto, limitación en la duración del estudio).

- Restricción(es) en la población de estudio o indicaciones.
- Cambios en el documento de consentimiento informado en relación a los problemas de seguridad.
- Cambios en la formulación.
- Requerimientos especiales de información de seguridad solicitados por Agencias Reguladoras.
- Emisión de una comunicación a los investigadores o profesionales de la salud.
- Nuevos protocolos para abordar problemas de seguridad.

6.6.2. Acciones relacionadas con los medicamentos o vacunas comercializados:

- Negación de la autorización de comercialización, ya sea general o para una indicación específica, incluyendo el desistimiento voluntario de la solicitud por parte del titular.
- Negación de la prorroga o renovación del Registro Sanitario por parte de la Autoridad Regulatoria.
- Suspensión de la autorización de comercialización o retiro del mercado.
- Acciones tomadas debido a problemas de calidad del producto.
- Suspensión del suministro del medicamento o vacuna por el titular del Registro Sanitario.
- Cambios en las actividades de manejo de riesgo, incluyendo:
  - Restricciones significativas en la distribución o introducción de alguna medida de minimización de riesgo.
  - Cambios relacionados con la seguridad del producto (incluyendo cambios en el etiquetado, la(s) indicación(es) terapéutica(s) o en las poblaciones a las cuales estaba dirigido.

- Comunicación(es) a los profesionales de la salud por motivo de seguridad del producto.
- Nuevo(s) requisito(s) en actividades adicionales de Farmacovigilancia solicitados por la agencia regulatoria, como por ejemplo en programas o estudios de post-comercialización.

La empresa que anexe un reporte internacional deberá proporcionar la información solicitada en idioma español. Por lo que se deberá realizar la traducción de la información disponible en su reporte internacional.

6.7. CAMBIOS A LA INFORMACIÓN DE REFERENCIA DE SEGURIDAD DEL PRODUCTO

Dentro de este apartado se deberá de especificar los cambios en el contenido de la IPPA autorizada en México, realizados durante el periodo que cubre el RPS. Algunos ejemplos podrían incluir, entre otros cambios, los siguientes: modificaciones en la información relacionada con contraindicaciones, advertencias, precauciones, reacciones adversas, interacciones, hallazgos de estudios clínicos en curso o completados y hallazgos no clínicos. Dichos cambios se deberán especificar como se muestra en la tabla II.

Tabla II. Modificaciones a la IPPA autorizada sometido a la Autoridad Regulatoria

SECCIÓN DE LA IPP	INFORMACIÓN PREVIA	CAMBIOS REALIZADOS	FECHA DE MODIFICACIÓN Y AUTORIDAD SOLICITANTE DE LA MODIFICACIÓN

La empresa que cuente con un reporte internacional, deberá llenar la tabla II en idioma español solo con información referente a México y especificar dentro de esta sección: página(s) y sección(es) donde se encuentre la información correspondiente en el reporte internacional sobre cambios a la información de referencia de seguridad del producto a nivel internacional.

6.8. ESTIMACIÓN DE PACIENTES EXPUESTOS

Esta sección se deberá presentar en idioma español y solo llenar las tablas III, IV, V y VI (según corresponda) con información referente a México.

Se deberán utilizar métodos coherentes para calcular la exposición del sujeto/paciente cuando sea posible, los cuales deberán describir y justificar de manera detallada, así como las limitaciones de los mismos.

6.8.1. Exposición acumulada de pacientes en estudios clínicos

La información referente a la exposición acumulada de pacientes en estudios clínicos, cuya finalidad sea la aprobación de nueva(s) indicación(es), así como, el uso en otra población, o cambios en las condiciones de uso ya aprobadas, entre otros; debe incluir los estudios clínicos realizados en México. Asimismo, dicha información debe presentarse como se indica en las tablas III y IV.

El número acumulado de los pacientes expuestos en estudios clínicos en curso o terminados deberá considerarse desde el inicio del estudio.

Tabla III. Estimación acumulada de pacientes expuestos en estudios clínicos

TRATAMIENTO	RANGO DE EDAD	NÚMERO DE PACIENTES EXPUESTOS POR GÉNERO			NÚMERO TOTAL DE PACIENTES EXPUESTOS
		FEMENINO	MASCULINO	DESCONOCIDO	
Medicamento en investigación (es el producto de este RPS):					
Medicamento de referencia (es el producto contra el que se compara en el estudio clínico) cuando exista, de ser necesario agregar más líneas:					
Placebo (cuando aplique):					
				Total de pacientes expuestos:	

Tabla IV. Estimación acumulada de pacientes expuestos en poblaciones especiales durante los estudios clínicos

Poblaciones especiales	Número de pacientes expuestos
Población pediátrica	

Población geriátrica	
Mujeres embarazadas	
Mujeres en periodo de lactancia	
Pacientes con insuficiencia hepática, cardiaca o renal	
Pacientes con comorbilidades relevantes	
Poblaciones con polimorfismos genéticos relevantes	
Mujeres embarazadas con VIH	
Otras poblaciones especiales	

Como información adicional se deberá describir las diferencias entre los estudios clínicos como dosis, vías de administración, diferencias en el tiempo de exposición de los pacientes asignados al azar al medicamento en investigación o de referencia (cuando aplique).

- La empresa que cuente con un reporte internacional y no cuente con un centro de investigación en México, deberá colocar el título de esta sección y especificar: el número de página(s) donde se encuentre la información correspondiente en el reporte internacional.

- La empresa que cuente con un reporte internacional y cuente con un centro de investigación en México, deberá colocar el título de esta sección, traducir y colocar en las tablas III y IV la información referente a México, así mismo, deberá especificar: el número de página(s) donde se encuentre la información correspondiente en el reporte internacional.

6.8.2. Exposición por intervalo de pacientes durante la post-comercialización

La información deberá presentarse para el periodo que cubre el RPS como se indica a continuación para las siguientes categorías:

A) Exposición post-comercialización

Tabla V. Estimación de pacientes expuestos durante la post-comercialización en el periodo del RPS

País o región	Rango de edad	Número de pacientes expuestos al medicamento o vacuna por género			Total de pacientes expuestos al medicamento o vacuna	Forma farmacéutica	Vía(s) de administración
		Femenino	Masculino	Desconocido			

Nota 6.8.2.1: Cuando existan evidencias en los reportes que indiquen una señal de seguridad, los datos de exposición dentro de los subgrupos pertinentes deberán presentarse a detalle de ser posible. Es importante proporcionar la mayor información en la tabla.

B) Uso post-autorización en poblaciones especiales

Cuando se haya usado un medicamento o vacuna en poblaciones especiales, la información disponible sobre el número de pacientes expuestos y el método para calcularlo, deberán ser proporcionados. Algunas de las poblaciones especiales a considerar se presentan, de manera enunciativa, más no limitativa, en la tabla VI

C) Otros usos posteriores a la autorización

Si el titular del registro sanitario, el representante legal o el titular del oficio de reconocimiento como medicamento huérfano conoce patrones que se consideren pertinentes para la interpretación de los datos de seguridad, deberá proporcionar una breve descripción de los mismos. Algunos ejemplos pueden incluir más no limitarse a: sobredosis, abuso, uso indebido y usos no establecidos en la IPPA autorizada para México.

De ser posible, el titular del registro sanitario, el representante legal o el titular del oficio de reconocimiento como medicamento huérfano deberá describir brevemente si existen otros usos que no se encuentren establecidos en la IPPA autorizada para México y que puedan vincularse a guías clínicas, evidencia de estudios clínicos o ausencia de tratamientos alternativos autorizados.

Tabla VI. Estimación de pacientes expuestos durante la exposición post-comercialización en poblaciones especiales

Poblaciones especiales	Número de pacientes expuestos
Población pediátrica	
Población geriátrica	
Mujeres embarazadas	
Mujeres en periodo de lactancia	

Pacientes con insuficiencia hepática, cardiaca o renal	
Pacientes con comorbilidades relevantes	
Poblaciones con polimorfismos genéticos relevantes	
Mujeres embarazadas con VIH	
Otras poblaciones especiales	

La empresa que cuente con un reporte internacional, deberá llenar la tabla V y VI solo con información referente a México y especificar dentro de esta sección: página(s) y sección(es) donde se encuentre la información correspondiente en el reporte internacional sobre la estimación de pacientes expuestos a nivel internacional.

6.8.3 Cálculo de pacientes expuestos

Empresas nacionales como internacionales deberán presentar la información en español especificando y detallando el método utilizado para el cálculo de pacientes expuestos en México por cada una de las presentaciones comercializadas, así como justificar el uso del mismo.

El usuario deberá colocar cada una de sus presentaciones informado el estatus de comercialización de cada una de ellas.

En caso de no comercializar alguna presentación de su medicamento, deberá informarlo en esta sección.

6.9. TABLA RESUMEN DE CASOS INDIVIDUALES DE SRAM, RAM, EA, ESAVI O CUALQUIER OTRO PROBLEMA DE SEGURIDAD RELACIONADO AL USO DE LOS MEDICAMENTOS Y VACUNAS, ACUMULADOS

6.9.1. Presentación tabulada resumida de la sumatoria de eventos adversos graves de los estudios clínicos

En esta subsección se deberá presentar la sumatoria de los eventos adversos graves provenientes de los estudios clínicos cuya finalidad sea la aprobación de una nueva(s) indicación(es), así como, el uso en otra población o cambios en las condiciones de uso ya aprobadas, entre otros; utilizando el formato que aparece en la tabla VII. El titular de registro sanitario deberá explicar cualquier omisión de los datos (por ejemplo, los datos de los estudios clínicos pudieran no estar disponibles

para los productos comercializados desde hace varios años). Se deberá tomar en cuenta lo siguiente:

- Al utilizar el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) para la codificación de eventos adversos, se deberá especificar a nivel Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) y Termino Preferido (PT) tanto para el medicamento o vacuna en investigación, así como para el medicamento de referencia y placebo.
- Las tabulaciones deberán incluir información de los estudios clínicos ciegos (cuando aplique) y no ciegos.

Tabla VII. Sumatoria de eventos adversos graves en estudios clínicos

SOC / PT	Medicamento en investigación (especifique)	Estudio Clínico Ciego	Medicamento de referencia o comparador(es) (especifique)	Placebo
SOC 1				
PT				
PT				
SOC 2				
PT				
PT				
PT				

6.9.2. Presentación tabulada resumida de la sumatoria e intervalo de SRAM, RAM o ESAVI graves y no graves posteriores a la comercialización de medicamentos o vacunas

Se deberá proporcionar, apoyándose en la tabla VIII, las SRAM, RAM y ESAVI graves y no graves desde su fecha internacional de primera comercialización hasta el punto de corte de información del RPS que se está presentando, incluyendo las provenientes de profesionales de la salud, pacientes/consumidores, titulares de registro sanitario o titulares de oficio de reconocimiento de medicamento huérfano y literatura científica, así como eventos adversos graves de estudios de no intervención. La información deberá incluir los datos acumulados y del intervalo del RPS organizado a nivel Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) y Término

Preferido (PT). Se podrán presentar tablas adicionales de reacciones adversas por indicación, vía de administración u otras variables.

Tabla VIII. SRAM, RAM o ESAVI graves y no graves posteriores a la comercialización y EA graves en estudios de no intervención

SOC / PT	Espontáneas incluyendo las provenientes de profesionales de salud, pacientes/consumidores, titulares de registro y literatura científica.					Eventos adversos graves de estudios de no intervención	
	Graves		No graves		Total	Graves	
	Intervalo*	Acumulado**	Intervalo*	Acumulado**	Acumulado***	Intervalo*	Acumulado**
SOC 1							
PT							
PT							
PT							
SOC 2							
PT							
PT							

* El intervalo comprende el periodo que cubre el RPS correspondiente.
** El acumulado comprende desde el inicio de la comercialización hasta el punto de corte de información del RPS presentado.
*** El total acumulado, es la sumatoria del acumulado de notificaciones espontáneas graves y no graves.

Las empresas que anexen un reporte internacional deberán especificar en español el título de esta sección y colocar las página(s) del documento adjunto donde está incluida la información solicitada en este apartado (tablas VII y VIII).

6.10. Resumen de hechos presentados durante los estudios clínicos dentro del período reportado

La información relevante se podrá categorizar por género y edad (particularmente población pediátrica contra adultos), indicación, dosis y país.

Se deberá incluir la información de los estudios clínicos terminados o en curso en la etapa posterior a la comercialización, diseñados con el objetivo de identificar, caracterizar o cuantificar un problema de seguridad o confirmar el perfil de seguridad del medicamento o vacuna, el cual deberá contener la información que se muestra en la tabla IX.3

Tabla IX. Resumen de estudios clínicos terminados o en curso

Título del estudio: (*Escribir el título completo del estudio clínico*)					
Identificación del estudio:	**Tipo de estudio:**	**Población estudiada:**	**Fecha de inicio del estudio:**	**Fecha de finalización:**	**Estado:**
(Número del protocolo u otro identificador)	(*Ejemplo:* Estudio *clínico aleatorizado, estudio de cohortes, estudio de casos y controles, etc.*	(*Incluir país y otros descriptores de población relevantes, ejemplo, población pediátrica o pacientes con insuficiencia renal*)	(*Según lo definido por el titular de* Registro Sanitario)	(*Según lo definido por el titular de* Registro Sanitario)	(*Ejemplo: En curso o terminado*)

La información que se considerará en este apartado podrá derivarse de alguno de los siguientes puntos:

- **Estudios clínicos terminados**. Deberá proporcionar un breve resumen de los hallazgos emergentes de eficacia y seguridad clínicamente importantes obtenidos de los estudios clínicos realizados durante el periodo que cubre el RPS.
- **Estudios clínicos en curso**. Si el titular de registro conoce información clínicamente importante que ha surgido de los estudios clínicos en curso, lo deberá describir en este punto.
- **Seguimiento a largo plazo**. Este punto deberá proporcionar información del seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos en estudios clínicos del medicamento o vacuna en investigación, cuando aplique. En particular medicamentos biotecnológicos y biológicos (por ejemplo, terapia génica, productos de terapia celular y productos de ingeniería tisular).

- **Otros usos terapéuticos de los medicamentos o vacunas**. Esta sección del RPS debe incluir información de seguridad clínicamente importante de otros programas realizados por el titular de la autorización de comercialización que siguen un protocolo específico para recolección sistemática de datos. No se deberá incluir en este apartado la información proveniente de programas de seguimiento a pacientes en indicaciones aprobadas en la IPPA autorizada.
- **Datos nuevos de seguridad relacionados con terapias a dosis fijas**. Si el medicamento o vacuna es un producto de combinación a dosis fija, en este punto se deberá resumir información de seguridad importante derivada de la combinación, ya sea autorizada o en desarrollo.

- La empresa que cuente con un reporte internacional y no cuente con un centro de investigación en México, deberá colocar el título de esta sección y especificar: página(s) donde se encuentre la información correspondiente en el reporte internacional.

- La empresa que cuente con un reporte internacional y cuente con un centro de investigación en México, deberá colocar el título de esta sección, traducir y colocar en la tabla IX la información referente a México, así mismo, deberá especificar: página(s) donde se encuentre la información correspondiente en el reporte internacional.

6.11. HALLAZGOS EN LOS ESTUDIOS CUYO OBJETIVO PRINCIPAL SEA LA SEGURIDAD

- Tanto empresas nacionales como internacionales deberán presentar la siguiente información en idioma español.

- En esta sección se deberá presentar información de hallazgos a nivel mundial en estudios cuyo objetivo principal sea la seguridad, proveniente, por ejemplo y no limitante, de estudios de no intervención, estudios epidemiológicos, registros, programas de vigilancia activa y estudios de utilización de medicamentos.

Dicha información deberá de ser enlistada ya sea que se hayan realizado o estén en curso durante el periodo que comprende el RPS, como se solicita en la tabla X.

Tabla X. Listado de estudios cuyo objetivo principal sea la seguridad

País donde se realizó el estudio	Número de identificación del estudio	Título del estudio	Número de notificaciones totales a la conclusión del estudio

6.12. Información de otros estudios clínicos

6.12.1. Otros estudios clínicos

Se deberá resumir la información relacionada a la evaluación beneficio/riesgo del medicamento o vacuna proveniente de cualquier otra fuente de estudios, incluyendo los resultados de análisis combinados de o meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados.

6.12.2. Errores de medicación

Se deberá proporcionar información importante sobre los patrones de errores de medicación y errores de medicación potenciales, incluso cuando no se relacionan con SRAM, RAM y ESAVI.

Dicha información podrá ser relevante para la interpretación de los datos de seguridad o la evaluación internacional del perfil beneficio/riesgo del medicamento o vacuna.

- La empresa que anexe un reporte internacional deberá colocar el título y especificar dentro de esta sección: página(s) del documento adjunto donde está incluida la información solicitada en este apartado.

6.13. INFORMACIÓN PRECLÍNICA/NO CLÍNICA

- En este apartado se deberán incluir los principales hallazgos de seguridad originados de estudios no clínicos in vivo e in vitro en desarrollo o finalizados durante el periodo del RPS, cuando aplique, (Por ejemplo: carcinogenicidad, teratogenicidad, toxicidad, reproducción o estudios de inmunogenicidad), del medicamento o vacuna ya aprobado y comercializado; cuando se esté llevando a cabo algún estudio para la aprobación de una nueva(s) indicación(es), así como, el uso en otra población o cambios en las condiciones de uso ya aprobadas.

- La empresa que anexe un reporte internacional deberá colocar el título y especificar dentro de esta sección: página(s) del documento adjunto donde se esté referenciando la información solicitada en este apartado.

6.14. LITERATURA CIENTÍFICA

En esta sección deberá incluir un resumen de hallazgos de seguridad, publicados en la literatura científica revisada por pares o puestas a disposición como manuscritos inéditos que durante el periodo del RPS el titular de Registro, el representante legal o el titular del oficio de reconocimiento como medicamento huérfano Sanitario tuvo conocimiento cuando es relevante para el medicamento.

Las búsquedas bibliográficas de RPS deben ser más amplias que las de casos individuales de reacciones adversas, ya que también deben incluir estudios que informen los resultados de seguridad en grupos de sujetos y otros productos que contengan el mismo principio activo.

Los tipos especiales de información de seguridad que deberán incluirse, pero los cuales no pueden ser encontrados por una búsqueda construida específicamente para identificar casos individuales, incluyen:

- Resultados del embarazo (incluyendo terminación) sin resultados adversos.
- Uso en poblaciones pediátricas.

- Uso compasivo y programas de acceso para pacientes.
- Falta de eficacia.
- Sobredosis asintomática, abuso o mal uso.
- Error de medicación en el que no ocurrieron reacciones adversas.
- Importantes resultados de seguridad no clínicos.

Si fuera pertinente y aplicable, deberá considerarse la información sobre otros medicamentos o vacunas que contengan el mismo principio activo.

La referencia de la publicación deberá proporcionarse al estilo Vancouver.

La empresa que cuente con un reporte internacional, deberá colocar el título de esta sección y especificar: página(s) donde se esté referenciando la información correspondiente en el reporte internacional.

6.15. OTROS REPORTES PERIÓDICOS

- Cuando el titular de registro sanitario, el representante legal o el titular del oficio de reconocimiento como medicamento huérfano elabore múltiples RPS para un solo principio activo (Por ejemplo, cubriendo diferentes indicaciones terapéuticas o forma farmacéutica) y no anexe reporte internacional en este apartado se deberán resumir hallazgos significativos de otros RPS.

- La empresa que cuente con un reporte internacional, deberá colocar el título de esta sección y especificar: página(s) donde se esté referenciando la información correspondiente en el reporte internacional.

6.16. FALTA DE EFICACIA EN ESTUDIOS CLÍNICOS

- Se deberá incluir dentro de esta sección la información de los estudios clínicos que indiquen falta de eficacia de los medicamentos o vacunas y que puedan reflejar un riesgo significativo para la población tratada.

- La empresa que cuente con un reporte internacional, deberá colocar el título de esta sección y especificar: página(s) donde se esté referenciando la información correspondiente en el reporte internacional.

6.17. INFORMACIÓN ACTUALIZADA

- En esta sección se deberá incluir información relevante surgida de último momento sobre seguridad, eficacia y efectividad potencial que se haya presentado después de la fecha del punto de corte de información hasta antes del momento del sometimiento del RPS. Por ejemplo: contraindicaciones, advertencias, precauciones o nuevas reacciones adversas surgidas de una alerta.

- La empresa que anexe un reporte internacional deberá proporcionar la información solicitada en idioma español. Por lo que se deberá realizar la traducción de la información disponible en su reporte internacional.

6.18. GENERACIÓN DE SEÑALES: NUEVAS, EN CURSO Y CERRADAS

En este apartado se deberá proporcionar información de señales de seguridad a nivel internacional que se hayan cerrado durante el periodo del RPS, así como también de aquellas que se encuentran en curso, en las que el titular de registro sanitario, el representante legal en México o el titular del oficio de reconocimiento como medicamento huérfano, ya ha adelantado un proceso de revisión o evaluación.

Cabe destacar que una señal puede derivarse de procesos cualitativos (Por ejemplo: reporte de casos individuales y series de casos) o procesos cuantitativos (Por ejemplo: hallazgos en estudios clínicos o estudios epidemiológicos). La nueva información de importancia clínica de una señal ya cerrada, derivada durante el periodo de presentación del RPS, también constituirá una nueva señal, otros ejemplos incluyen:

- Cambios clínicamente significativos en la gravedad del riesgo.
- Aumento en la frecuencia del riesgo identificado.

- Riesgo potencial que, si se confirma, podría justificar una nueva advertencia, precaución o restricción en la indicación, en la población u otras actividades de minimización de riesgos.

Dicha información deberá presentarse como se solicita en la tabla XI.

Tabla XI. Presentación de señales nuevas, en curso y cerradas

DESCRIPCIÓN DE LA SEÑAL	FECHA DE DETECCIÓN	ESTADO (NUEVA, EN CURSO, CERRADA)	FECHA DE CIERRE (SI APLICA)	FUENTE DE LA SEÑAL	RAZÓN DE LA EVALUACIÓN Y RESUMEN DE LA INFORMACIÓN IMPORTANTE DE LA SEÑAL	MÉTODO DE EVALUACIÓN DE LA SEÑAL	ACCIONES TOMADAS O PLANIFICADAS

Cuando una autoridad competente haya solicitado que un tópico específico (no considerado como una señal) sea monitoreado y reportado en el RPS, el titular del registro sanitario, el representante legal o el titular del oficio de reconocimiento de medicamento huérfano deberá resumir el resultado del análisis en esta sección si ésta es negativa. Si el tópico específico se vuelve una señal, éste deberá ser incluido en la tabulación de señales y discutido en la sección "evaluación de señales" del RPS (punto 7.19.2 de esta guía).

La empresa que anexe un reporte internacional deberá proporcionar la información solicitada en la tabla XI en idioma español. Por lo que se deberá realizar la traducción de la información disponible en su reporte internacional.

6.19. SEÑALES Y EVALUACIÓN DE RIESGO

En esta sección el titular de registro Sanitario, el representante legal o el titular del oficio de reconocimiento de medicamento huérfano en México deberá proporcionar lo siguiente:

6.19.1. Resumen de preocupaciones de seguridad

Dentro de esta subsección se deberán presentar las preocupaciones de seguridad importantes durante el intervalo cubierto por el RPS:

- Riesgos identificados importantes.

- Riesgos potenciales importantes.
- Información faltante que se considere importante.

Los siguientes factores deberán de ser considerados al determinar la importancia de cada riesgo:

- Gravedad médica del riesgo (incluyendo el impacto en pacientes individuales).
- Frecuencia, previsibilidad y reversibilidad.
- Impacto potencial en la salud pública (frecuencia; tamaño de la población tratada).
- Potencial para evitar el uso del producto medicinal con un beneficio preventivo debido a la desproporcionada percepción pública del riesgo (por ejemplo, vacunas).

Para productos sin especificaciones de seguridad existentes, ésta sección proporciona información sobre los riesgos importantes identificados y potenciales, e información faltante asociada con el uso del producto, basado en la experiencia pre- y post-comercialización.

Los riesgos importantes identificados y potenciales podrán incluir, por ejemplo:

- Reacciones adversas importantes.
- Interacciones con otros productos medicinales.
- Interacciones con alimentos y otras sustancias.
- Errores de medicación.
- Efectos de la exposición ocupacional.
- Efectos de la clase farmacológica.

6.19.2. Evaluación de señales

Dentro de esta subsección, deberá informar los resultados de las evaluaciones de todas las señales de seguridad (que hayan sido o no clasificadas como importantes) que se hayan cerrado durante el intervalo del RPS. Una señal de

seguridad puede cerrarse porque se refuta o porque se determina que es un riesgo potencial o identificado, después de la evaluación.

Las dos categorías a ser incluidas en esta sección son:

1. Aquéllas señales que después de la evaluación han sido refutadas como "Falsas" señales basadas en el juicio médico y evaluación científica de la información actualmente disponible.
2. Aquéllas señales que después de la evaluación han sido categorizadas como riesgos potenciales o identificados, incluyendo a la falta de eficacia.

Para ambas categorías de señales cerradas, deberá incluirse una descripción concisa de la evaluación de cada señal con el fin de describir claramente la base sobre la cual la señal fue refutada o considerada como un riesgo potencial o identificado por el titular de registro sanitario, el representante legal o el titular del oficio de reconocimiento de medicamento huérfano en México.

Se recomienda que el nivel de detalle proporcionado en la descripción de la evaluación de la señal refleje la significancia médica de la señal (por ejemplo, severa, irreversible, conduce a un incremento en la morbilidad o mortalidad) y la potencial importancia para la salud pública (por ejemplo, uso amplio, frecuencia, uso fuera de las recomendaciones en la información del producto) y el alcance de la evidencia disponible. Si se incluyen evaluaciones múltiples en ambas categorías de señales cerradas, se pueden presentar en el siguiente orden:

- Señales cerradas y refutadas.
- Señales cerradas que fueron categorizadas como riesgos potenciales importantes.
- Señales cerradas que fueron categorizadas como riesgos identificados importantes.
- Señales cerradas que son riesgos potenciales no categorizados como importantes.
- Señales cerradas que son riesgos identificados no categorizados como importantes.

Cuando aplique la evaluación de las señales cerradas puede presentarse por indicación o población.

La descripción de la evaluación de las señales deberá incluir la siguiente información, según sea apropiado:

- Fuente o disparador de la señal.
- Antecedentes relevantes para la evaluación.
- Métodos de evaluación, incluyendo fuentes de información, criterios de búsqueda [cuando aplique, términos MedDRA específicos (por ejemplo PT, HLT y SOC, entre otros), o preguntas estandarizadas de MedDRA (SMQ) que fueron revisadas] y enfoques analíticos.
- Resultados, incluyendo un resumen y análisis crítico de los datos considerados en la evaluación de señales; cuando sea parte integral de la evaluación, puede incluir una descripción de una serie de casos o un caso individual (por ejemplo, un caso índice de agranulocitosis bien documentada, o síndrome de Stevens Johnson).
- Discusión.
- Conclusión.

Las evaluaciones y conclusiones del titular de registro sanitario, el representante legal o el titular del oficio de reconocimiento de medicamento huérfano en México deberán estar soportadas por información y estar claramente presentados.

6.19.3. Evaluación de riesgos y nueva información

Dentro de esta subsección, deberán proporcionar una evaluación crítica de la información nueva relevante para los riesgos previamente reconocidos que no esté incluida en la sección “evaluación de señales” (punto 7.19.2. de esta guía).

En la tabulación de señales (véase tabla XI) y evaluada en la sección “evaluación de señales” (punto 7.19.2. de la presente guía), la información nueva que constituye una señal con respecto a un riesgo previamente reconocido o una señal previamente refutada, también se cierra durante el intervalo de notificación del RPS.

Información actualizada sobre un riesgo previamente reconocido que no constituye una señal, deberá ser incluida en esta sección. Como ejemplos se incluye a la información que confirma un riesgo potencial como un riesgo identificado, o información que permite cualquier otra caracterización adicional de un riesgo previamente reconocido.

La nueva información se puede organizar de la siguiente manera:

1. Riesgos potenciales importantes.
2. Riesgos importantes identificados.
3. otros riesgos potenciales no clasificada como importante.
4. otros riesgos identificados no clasificados como importantes.
5. Actualización de la información faltante.

La evaluación se centra en la información nueva que ha surgido durante el intervalo cubierto por el RPS. Deberá ser concisa e interpretar el impacto, si lo hay, en la comprensión y caracterización del riesgo. Cuando aplique, la evaluación podrá formar parte de la base para una actualización de la caracterización de un riesgo potencial importante y riesgo identificado en la sección “Caracterización de los riesgos” (punto 7.19.4. de esta guía).

Se recomienda que el nivel de detalle de la evaluación incluida en esta sección sea proporcional a la evidencia disponible sobre el riesgo y su significancia médica y relevancia para la salud pública.

La(s) evaluación(es) de la nueva información y la(s) actualización(es) de información faltante se pueden incluir en esta sección del RPS. Cada evaluación deberá incluir la siguiente información según corresponda:

- Fuente de la nueva información.
- Antecedentes relevantes para la evaluación.
- Método(s) de evaluación, incluyendo fuentes de datos, criterios de búsqueda y enfoques analíticos.

- Resultados: resumen y análisis crítico de los datos considerados en la evaluación de riesgos.
- Discusión.
- Conclusión, incluyendo si la evaluación apoya o no una actualización de la caracterización de cualquiera de los riesgos potenciales y riesgos identificados en la sección de “Caracterización de los riesgos" (punto 7.19.4. de esta guía).

Toda la información nueva sobre poblaciones expuestas o datos generados para tratar la información faltante previa, deberían ser evaluados críticamente en esta sección. Las preocupaciones no resueltas e inciertas deben ser reconocidas.

6.19.4. Caracterización de los riesgos

Dentro de esta subsección, deberán caracterizar los riesgos identificados y potenciales importantes basados en información acumulada (ejemplo: no restringida al intervalo del reporte), y describir la información faltante.

Dependiendo de la naturaleza de la fuente de la información, la caracterización del riesgo deberá incluir (cuando aplique):

- Frecuencia.
- Número de casos (numerador) y precisión de la estimación, teniendo en consideración la fuente de los datos.
- Extensión de uso (denominador) expresado como número de pacientes, pacientes-tiempo, etc., y precisión de la estimación.
- Estimación del riesgo relativo y precisión de la estimación.
- Estimación del riesgo absoluto y precisión de la estimación.
- Impacto en el paciente individual (efecto en síntomas, calidad o cantidad de vida).
- Impacto en la salud pública.
- Características de los pacientes relevantes para el riesgo, por ejemplo: factores del paciente (edad, embarazo/lactancia, insuficiencia hepática/renal,

comorbilidades relevantes, severidad de la enfermedad, polimorfismo genético).

- Dosis, vía de administración.
- Duración del tratamiento, periodo de riesgo.
- Prevención del riesgo, ejemplo: predictibilidad, capacidad para monitorear una reacción adversa "centinela" o marcador de laboratorio.
- Reversibilidad.
- Mecanismo potencial.
- Fuerza de la evidencia y sus incertidumbres, incluyendo el análisis de evidencia contradictoria, si aplica.

Cuando la información faltante pueda constituir un riesgo importante, deberá ser incluida como una preocupación de seguridad. Las limitaciones de la base de datos de seguridad (en términos de número de pacientes estudiados, exposición acumulada o el uso a largo plazo, etc.) deberán ser discutidos.

Para RPS de medicamentos con varias indicaciones, formulaciones o vías de administración, en los que puedan haber diferencias significativas en los riesgos identificados y potenciales, puede ser apropiado presentar los riesgos por indicación, formulación o vía de administración. Los encabezados que podrían ser considerados incluyen:

- Riesgos relacionados con la sustancia activa.
- Riesgos relacionados con una formulación específica o vía de administración (incluyendo a la exposición ocupacional).
- Riesgos relacionados a una población específica.
- Riesgos asociados con el uso sin prescripción médica (para compuestos que están disponibles en ambas, con receta y sin receta).

6.19.5. Efectividad de la minimización de riesgos (si aplica)

Dentro de esta subsección, deberán presentar, cuando aplique, lo siguiente:

Las actividades de minimización de riesgos destinadas a prevenir la aparición de una o más reacciones adversas relacionadas con la exposición a un medicamento o a reducir su severidad en caso de que ocurran. El objetivo de una actividad de minimización de riesgos es reducir la probabilidad o severidad de una reacción adversa a medicamento. Las actividades de minimización de riesgos pueden consistir en actividades de minimización de riesgos de rutina (por ejemplo, etiquetado del producto) o actividades adicionales de minimización de riesgos (por ejemplo, comunicación directa con Profesionales de la Salud / materiales educativos).

El RPS contendrá los resultados de las evaluaciones de la eficacia de las actividades de minimización de riesgos relevantes para la evaluación beneficio-riesgo.

La información relevante sobre la eficacia y/o las limitaciones de actividades específicas de minimización de riesgos para los riesgos importantes identificados que se han vuelto disponibles durante el intervalo del RPS deberán resumirse en esta sub-sección del RPS.

Es de particular interés el conocimiento de la efectividad de las actividades de minimización de riesgos en cualquier país o región en donde puedan tener utilidad en otros países o regiones. La información puede ser resumida por región, si es aplicable y relevante.

NOTA: La empresa que anexe un reporte internacional deberá proporcionar la información solicitada en idioma español. Por lo que se deberá realizar la traducción de la información disponible en su reporte internacional.

6.20. RESUMEN SOBRE PROBLEMAS DE SEGURIDAD EN MÉXICO

Dentro de este apartado, deberán describir las SRAM, RAM, EA, ESAVI y problemas de seguridad de medicamentos y vacunas presentados en México durante el periodo correspondiente al RPS, como se solicita en la siguiente.

Tabla XII. Resumen sobre SRAM, RAM, EA, ESAVI y problemas de seguridad de medicamentos y vacunas en México

CODIFICACIÓN DE LA NOTIFICACIÓN	FECHA DE ENVÍO AL CNFV	SRAM, RAM O ESAVI (PT)	SEVERIDAD/GRAVEDAD	CAUSALIDAD	SRAM, RAM O ESAVI INESPERADA O ESPERADA
IQF/XXXXX/00025/2020	dd/mm/aaaa	Vómito	Leve	Posible	Esperada
		Mialgia	Moderada	Probable	Inesperada
		Infarto de miocardio	Grave	Probable	Inesperada
IQF/XXXXX/00037/2019/S6	dd/mm/aaaa	Vómito	Leve	Posible	Esperada
		Diarrea	Leve	Posible	Esperada
Codificación emitida por el sistema que corresponda (NotiReporta, e-reporting, etc.)	dd/mm/aaaa	Cefalea	Moderada	Dudosa	Inesperada

NÚMERO DE NOTIFICACIONES GRAVES	NÚMERO DE NOTIFICACIONES NO GRAVES	NÚMERO TOTAL DE NOTIFICACIONES
1	2	3

SRAM, RAM O ESAVI CLASIFICADAS POR PT	NÚMERO TOTAL DE SRAM, RAM O ESAVI CLASIFICADAS POR PT
Vómito	2
Mialgia	1
Infarto de miocardio	1
Diarrea	1
Cefalea	1

La empresa que cuente con un reporte internacional, deberá llenar la tabla XII solo con información referente a México en idioma español.

6.21. EVALUACIÓN DEL BENEFICIO

Dentro de este apartado, deberán especificar la información de base y la nueva información identificada sobre los beneficios de un medicamento o vacuna, que apoya la evaluación de la relación beneficio/riesgo.

6.21.1. Información importante

Dentro de esta subsección, deberán presentar la información sobre la eficacia y efectividad del medicamento o vacuna conocida durante el periodo correspondiente al RPS, sobre la cual se fundamenta la evaluación del beneficio. Esta información se deberá relacionar con la indicación terapéutica autorizada en México del medicamento o vacuna, si estos presentan varias indicaciones, poblaciones o vías de administración, la información se deberá caracterizar de forma individual por estos factores, cuando sea relevante.

6.21.2. Nueva información identificada sobre eficacia/efectividad

Dentro de esta subsección, deberán incluir la nueva información sobre eficacia y efectividad de las indicaciones autorizadas que se encuentren disponibles durante el periodo del RPS.

6.21.3. Caracterización de los beneficios

Dentro de esta subsección, deberán proporcionar una descripción de la información de referencia sobre los beneficios del medicamento o vacuna y cualquier información nueva relevante disponible en el periodo del RPS, para las indicaciones aprobadas. Se deberá realizar una evaluación crítica tanto de las fortalezas como de las limitaciones de las referencias de la eficacia y efectividad, pudiendo considerar los siguientes puntos: una breve descripción de la evidencia del beneficio (Incluyendo el comparador, el efecto del tamaño, el rigor estadístico, deficiencias y fortalezas de la metodología y consistencia de los resultados entre los estudios), la nueva información que cuestiona la validez de una variable alternativa (por su descripción en inglés, subrrogate endpoint) (si aplica), importancia clínica del efecto del tamaño, generalización de la respuesta al tratamiento en las poblaciones de pacientes, adecuación de la caracterización de la relación dosis-respuesta, duración del efecto, eficacia comparativa y determinación de la medida en que los resultados de la eficacia de los estudios clínicos son generalizables a las poblaciones de pacientes tratados en la práctica clínica.

Nota: La empresa que anexe un reporte internacional deberá proporcionar la información solicitada en idioma español. Por lo que se deberá realizar la traducción de la información disponible en su reporte internacional.

6.22. ANÁLISIS DEL BALANCE BENEFICIO/RIESGO

Dentro de esta sección, deberán incluir una evaluación general de la relación beneficio/riesgo del medicamento o vacuna, tal como se utiliza en la práctica clínica.

6.22.1. Contexto beneficio/riesgo – necesidad médica y alternativas importantes

Dentro de esta subsección, deberán proporcionar una breve descripción de la necesidad médica del medicamento o vacuna en las indicaciones autorizadas, incluyendo un resumen de las alternativas al tratamiento (médico, quirúrgico, otros o ningún tratamiento).

6.22.2. Evaluación del análisis beneficio/riesgo

Dentro de esta subsección, deberán proporcionar una evaluación del balance beneficio/riesgo es específico para cada indicación y población. Por lo tanto, para los medicamentos o vacunas con más de una indicación terapéutica autorizada en México, los balances beneficio/riesgo deberán ser evaluados y presentados de forma individual para cada indicación. Si existen diferencias importantes en el balance beneficio/riesgo entre las poblaciones dentro de una indicación, la evaluación beneficio/riesgo deberá ser presentada por población, si es posible.

La evaluación beneficio/riesgo deberá ser presentada y discutida de manera tal que facilite la comparación de beneficios y riesgos, para lo cual se deberán considerar los siguientes puntos:

1. La información relevante sobre los riesgos y beneficios.
2. El contexto de uso del medicamento o vacuna (condición a ser tratada, prevenida o diagnosticada; su intensidad y gravedad así como la población a ser tratada).
3. Con respecto al beneficio, se deberá tener en cuenta su naturaleza, importancia clínica, duración y grado de generalización, así como también la evidencia de la eficacia en los pacientes que no responden a otras terapias o tratamientos alternativos.

4. Con respecto al riesgo, considere su importancia clínica, por ejemplo: naturaleza de la toxicidad, gravedad, frecuencia, grado en el que se puede prevenir, reversibilidad, impacto en los pacientes, usos fuera de las indicaciones aprobadas, nuevo uso o mal uso.
5. Los puntos fuertes, los puntos débiles e incertidumbre de la evidencia deberán ser considerados en la evaluación beneficio/riesgo, por lo cual se describirá como impacta la incertidumbre en la evaluación de los beneficios y riesgos.
6. Se deberá proporcionar una explicación clara de la metodología y el razonamiento utilizado para desarrollar la evaluación beneficio/riesgo:

6.1. Los supuestos, las consideraciones y el juicio o ponderación que apoyan las conclusiones de la evaluación beneficio-riesgo, deben ser claros.

6.2. Si se proporciona una evaluación formal cuantitativa o semicuantitativa del beneficio-riesgo, deberá incluirse un resumen de los métodos.

Cuando se solicita una nueva información importante o se ha solicitado un RPS especifico a solicitud de la autoridad sanitaria, se debe presentar un análisis detallado de los beneficios y los riesgos sobre la base de datos acumulativos. Por el contrario, cuando se dispone de poca información nueva durante el intervalo de presentación de reportes, el enfoque principal de la evaluación riesgo-beneficio puede consistir en una evaluación de los datos actualizados sobre la seguridad de los intervalos.

Nota: La empresa que anexe un reporte internacional deberá proporcionar la información solicitada en idioma español. Por lo que se deberá realizar la traducción de la información disponible en su reporte internacional.

6.23. CONCLUSIONES Y ACCIONES

Dentro de esta sección, deberán concluir con las implicaciones de cualquier información que se origine durante el periodo correspondiente del mismo en términos de la evaluación general del balance beneficio/riesgo para cada indicación autorizada, así como para los subgrupos pertinentes, (si procede).

Nota: La empresa que anexe un reporte internacional deberá proporcionar la información solicitada en idioma español. Por lo que se deberá realizar la traducción de la información disponible en su reporte internacional.

6.24. ANEXOS

Se deberán adjuntar junto con el RPS, dentro del mismo dispositivo electrónico en formato PDF editable, como archivos independientes (un archivo PDF por cada anexo) los siguientes documentos:

Anexo I Información Para Prescribir Amplia (IPPA) autorizada del medicamento o vacuna en México.

Anexo II Copia simple del Registro Sanitario.

Anexo III Cuando aplique PSUR o PBRER que cubran el periodo del RPS.

Anexo IV Otros (cuando aplique).

6.25. LISTADO DE FUENTES DE INFORMACIÓN

Se deberá realizar un listado que incluya todas las referencias bibliográficas utilizadas para la elaboración del RPS las cuales deberán proporcionarse al estilo Vancouver

6.26. LISTA DE TABLAS

Se deberán listar en números romanos todas las tablas, con su respectivo nombre, utilizadas en el RPS, así como la página donde se encuentran localizadas.

6.27. LISTA DE ABREVIATURAS

Se deberá realizar un listado en orden alfabético de todas las abreviaturas, con su significado, utilizadas en el RPS.

7. PERIODICIDAD Y TIEMPOS DE SOMETIMIENTO AL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

7.1 MOLECULAS NUEVAS

7.1.1 Para medicamentos considerados como moléculas con reciente autorización del registro sanitario, deberán someter RPS al centro nacional de farmacovigilancia cumpliendo con los periodos y tiempos establecidos en el punto 8.2.4. De la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia y sus modificaciones, con base a la fecha de registro en México tal como se menciona a continuación:

- 4 RPS semestrales durante los 2 primeros años.
- Posteriormente, entregar RPS anuales por los 3 años siguientes.

7.1.2. A partir de su tercer reporte anual el titular del registro sanitario o su representante legal podrá optar por la recalendarización con fines de ajustarse a su calendario internacional, para tal fin podrá someter un RPS puente el cual no podrá ser mayor a 3 años de información.

7.1.3 A partir del tercer RPS anual o el RPS puente (en caso de que aplique su recalendarización) el titular de registro sanitario o su representante legal deberá elaborar únicamente RPS trienales, e incluirlos en su expediente. NO deberán someter RPS al CNFV a menos que la autoridad lo solicite.

7.2 DE MEDICAMENTOS Y VACUNAS INNOVADORAS

7.2.1 Para medicamentos considerados como moléculas innovadoras con registro sanitario autorizado posterior al 01 de enero del 2015 y que se encontraban comercializando antes de la entrada en vigor de la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia y sus modificaciones, deberán dar continuidad al último RPS aceptado por el CNFV respetando los puntos de corte de información hasta cumplir con sus 4 reportes semestrales y sus 3 reportes anuales.

7.2.2. A partir de su tercer reporte anual el titular del registro sanitario o su representante legal podrá optar por la recalendarización con fines de ajustarse a su calendario internacional, para tal fin podrá someter un RPS puente el cual no podrá ser mayor a 3 años de información.

7.2.3 A partir del tercer RPS anual o el RPS puente (en caso de que aplique su recalendarización) el titular de registro sanitario o su representante legal deberá

elaborar únicamente RPS trienales, e incluirlos en su expediente. NO deberán someter el RPS al CNFV a menos que la autoridad lo solicite.

7.3 DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS NUEVOS

7.3.1 Para medicamentos que cuentan por primera vez con un oficio de reconocimiento como medicamento huérfano en México, deberán someter al centro nacional de farmacovigilancia el RPS correspondiente cumpliendo con los periodos y tiempos establecidos en el punto 8.2.7. de la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia y sus modificaciones, con base a la primera fecha de reconocimiento como medicamento huérfano en México, tal como se menciona a continuación:

- Semestrales los 2 primeros años.
- Anuales durante los años posteriores.

7.3.2. A partir de su tercer reporte anual el titular del oficio de reconocimiento de medicamento huérfano podrá optar por la recalendarización con fines de ajustarse a su calendario internacional, para tal fin podrá someter un RPS puente el cual no podrá ser mayor a 1 años de información.

7.3.3 A partir del tercer RPS anual o el RPS puente (en caso de que aplique su recalendarización) el titular del oficio de reconocimiento de medicamento huérfano deberá continuar con la elaboración de los RPS anuales, e incluirlos en su expediente. NO deberán someter RPS al CNFV a menos que la autoridad lo solicite.

7.4 DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS CON FECHA DE RECONOCIMIENTO DE PRIMERA VEZ AUTORIZADA POSTERIOR AL 01 DE ENERO DEL 2015

7.4.1 Para medicamentos considerados como medicamentos huérfanos con autorización de oficio de reconocimiento de medicamento huérfano por primera vez en México con fecha posterior al 01 de enero del 2015 y que se encontraban comercializando antes de la entrada en vigor de la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia y sus modificaciones, deberán dar continuidad

al último RPS aceptado por el CNFV respetando los puntos de corte de información hasta cumplir con sus 4 reportes semestrales y sus 3 reportes anuales.

7.4.2. A partir de su tercer reporte anual el titular del oficio de reconocimiento de medicamento huérfano podrá optar por la recalendarización con fines de ajustarse a su calendario internacional, para tal fin podrá someter un RPS puente el cual no podrá ser mayor a 1 años de información.

7.4.3. A partir del tercer RPS anual o el RPS puente (en caso de que aplique su recalendarización) el titular del oficio de reconocimiento de medicamento huérfano deberá continuar con la elaboración de los RPS anuales, e incluirlos en su expediente. NO deberán someter RPS al CNFV a menos que la autoridad lo solicite.

7.5 PARA MEDICAMENTOS GENÉRICOS NUEVOS

7.5.1 No deberán someter RPS al CNFV a menos que la autoridad lo solicite.

7.5.2 Deberán elaborar RPS con base a su fecha de registro sanitario en México respetando los periodos de corte establecidos en el numeral 8.2.4 de la NOM-220-SSA1-2016, instalación y operación de la farmacovigilancia y sus modificaciones como se menciona a continuación:

- Cada 6 meses durante los primeros 2 años.
- Anuales durante los siguientes 3 años.
- Posteriormente cada 3 años.

7.5.3 los RPS deberán incluirlos en su expediente correspondiente a fin de tenerlos disponibles cuando la autoridad lo solicite.

7.6 PARA MEDICAMENTOS QUE CUENTEN CON REGISTRO SANITARIO CON FECHA DE AUTORIZACION PREVIO AL 01 DE ENERO DEL 2015

7.6.1 No deberán someter RPS al CNFV a menos que la autoridad lo solicite.

7.6.2 A partir de su tercer reporte anual el titular del registro sanitario o su representante legal podrá optar por la recalendarización con fines de ajustarse a

su calendario internacional, para tal fin podrá someter un RPS puente el cual no podrá ser mayor a 3 años de información.

7.6.3 A partir del tercer RPS anual o el RPS puente (en caso de que aplique su recalendarización) el titular del registro sanitario o su representante legal deberá continuar con la elaboración de los RPS Trienales. e incluirlos en su expediente. NO deberán someter RPS al CNFV a menos que la autoridad lo solicite.

7.7 MEDICAMENTOS HUÉRFANOS QUE CUENTAN CON OFICIO DE RECONOCIMIENTO POR PRIMERA VEZ EN MÉXICO PREVIO AL 01 DE ENERO DEL 2015

7.7.1 No deberán someter RPS al CNFV a menos que la autoridad lo solicite.

7.7.2 Deberán elaborar RPS anuales con base a su último RPS aceptado por el CNFV respetando los periodos de corte establecidos en los numerales 8.2.7 de la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia y sus modificaciones e incluirlos en su expediente a fin de tenerlos disponibles cuando la autoridad lo solicite.

7.8 TIEMPOS DE SOMETIMIENTO DEL RPS AL CNFV

Los RPS de medicamentos y vacunas de acuerdo al numeral 8.2.4 y 8.2.7 de la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia y sus modificaciones deberán ser ingresados (cuando aplique) al CNFV, posterior al Punto de Corte de Información (PCI), tal como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla A. Tiempos de sometimiento del RPS de medicamentos y vacunas al CNFV posterior al PCI

PERIODO	TIEMPOS DE ENTREGA DEL RPS AL CNFV POSTERIOR AL PCI
Semestral	70 días naturales
Anual	90 días naturales

Trienales	Deberán ser elaborados e integrarlos a sus expedientes y estar a disposición de la autoridad cuando estos sean requeridos. Los tiempos de entrega al CNFV estarán indicados en el oficio correspondiente.

Tabla B. Tiempos de sometimiento del RPS de medicamentos huérfanos al CNFV posterior al PCI

PERIODO	TIEMPOS DE ENTREGA DEL RPS AL CNFV POSTERIOR AL PCI
Semestral	70 días naturales
Anual	90 días naturales
Anual	Posterior al sometimiento del tercer reporte anual deberán ser elaborados e integrarlos a sus expedientes y estar a disposición de la autoridad cuando estos sean requeridos. Los tiempos de entrega al CNFV estarán indicados en el oficio correspondiente.

8. MEDICAMENTOS NO COMERCIALIZADOS

8.1 MOLÉCULAS NUEVAS Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS CON RECIENTE OBTENCIÓN DE OFICIO DE RECONOCIMIENTO EN MÉXICO

8.1.1 Para medicamentos y vacunas consideradas como moléculas nuevas que cuenten con registro sanitario o medicamentos huérfanos que cuentes con Oficio de reconocimiento por primera vez en México y no se han comercializado, deberán someter al CNFV el formato de no comercialización adjuntando en formato PDF la copia del registro sanitario (actualizado y vigente) u oficio de reconocimiento de medicamento huérfano.

8.1.2 El titular de registro sanitario, representante legal o titular del oficio de reconocimiento de medicamento huérfano en México, deberá esperar a que

transcurra el primer periodo semestral para enviar al CNFV el formato de no comercialización.

8.1.3 El formato de no comercialización avalará todo el periodo que dure la no comercialización del producto, por lo que no deberá actualizar de manera periódica este documento.

8.1.4 Una vez que se reanude la comercialización, se deberá notificar al CNFV el inicio de la misma dentro del RPS que corresponda, por lo que no deberá informar al CNFV en un trámite independiente.

8.1.5 Se tendrá como fecha de corte para iniciar los RPS, la fecha del otorgamiento del registro sanitario en México u oficio de reconocimiento de medicamento huérfano.

EJEMPLO						
1er Semestral	**2° Semestral**	**3er Semestral**	**4° Semestral**	**1er Anual**	**2° Anual**	**3er Anual**
No Comercializado (Una sola carta por todo el periodo que dure la no comercialización)					*Comercializado* *Una vez iniciada la comercialización reanudar el sometimiento de los RPS con base a la fecha de registro sanitario.*	*Comercializado*

Nota: Para el caso de los RPS que se sometan al CNFV posterior a un periodo de no comercialización, el titular de registro Sanitario, el representante legal en México o el titular de oficio de reconocimiento de medicamento huérfano deberá indicar claramente en el escrito de sometimiento, el periodo (dd/mm/aaaa) que el medicamento no se comercializó.

8.2 MEDICAMENTOS INNOVADORES O MEDICAMENTOS HUÉRFANOS CON FECHA DE REGISTRO SANITARIO O RECONOCIMIENTO AUTORIZADA POSTERIOR AL 01 DE ENERO DEL 2015 QUE YA SE COMERCIALIZABAN E INTERRUMPEN SU COMERCIALIZACIÓN.

8.2.1 Deberán someter un formato de no comercialización siempre y cuando el periodo de no comercialización sea igual o mayor al periodo de sometimiento establecido en la NOM-220-SSA1-2016, instalación y operación de la farmacovigilancia y sus modificaciones, indicado para ese producto, así mismo, deberá mencionar las razones de la misma.

8.2.2 En caso de que el periodo de no comercialización sea menor al periodo que cubre el RPS conformé a lo establecido en la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia y sus modificaciones, **NO** deberá someter el formato de no comercialización, tendrá que someter el RPS como se establece, indicando claramente el o los periodos de no comercialización dentro del escrito de sometimiento.

8.2.3 En caso de que el periodo de no comercialización sea igual o mayor al periodo que cubre el RPS conformé a lo establecido en la NOM-220-SSA1-2016, instalación y operación de la farmacovigilancia y sus modificaciones, deberá someter un formato de no comercialización el cual validará el tiempo de toda la no comercialización, una vez iniciada nuevamente la comercialización deberá continuar con la elaboración de RPS respetado los tiempos de reporte con base a la fecha de registro sanitario u oficio de reconocimiento de medicamento huérfano por primera vez en México.

EJEMPLO						
1er Semestral	**2° Semestral**	**3er Semestral**	**4° Semestral**	**1er Anual**	**2° Anual**	**3er Anual**
Comercializado	*No Comercializado*		*Comercializado*	*No Comercializado*	*Comercializado*	*Comercializado*

Nota: Deberá respetar los tiempos de sometimiento con base a la fecha de registro y no reiniciar con reportes semestrales posterior a una no comercialización o calendarizar los siguientes RPS con base al inicio de comercialización.

8.3 PARA MEDICAMENTOS GENÉRICOS NUEVOS Y MEDICAMENTOS QUE CUENTEN CON REGISTRO SANITARIO U OFICIO DE RECONOCIMIENTO POR PRIMERA VEZ EN MÉXICO CON FECHA DE AUTORIZACION PREVIO AL 01 DE ENERO DEL 2015

8.3.1 No deberán someter oficios de no comercialización al CNFV a menos que la autoridad lo solicite.

8.3.2 Deberán elaborar el oficios de no comercialización e incluirlos en su expediente a fin de tenerlos disponibles cuando la autoridad lo solicite.

8.3.3 Una vez concluida la no comercialización deberán dar continuidad a la elaboración de los RPS correspondientes con base al último RPS aceptado por el CNFV o fecha de otorgamiento de registro sanitario (moléculas genéricas nuevas) e incluirlos en su expediente a fin de tenerlos disponibles cuando la autoridad lo solicite.

8.4 SOLICITUD DE RPS A LOS TITULARES DE REGISTRO SANITARIO, REPRESENTANTES LEGALES O TITULARES DE OFICIO DE RECONOCIMIENTO DE MEDICAMENTO HUÉRFANO POR PARTE DEL CNFV.

8.4.1 Para los RPS que sean a petición de la autoridad sanitaria, se solicitará al titular del registro sanitario, representante legal, o titular de oficio de reconocimiento de medicamento huérfano en México por medio de correo institucional **Modnom220fv@cofepris.gob.mx** y por escrito vía mensajería local y foránea según corresponda, los RPS deberán ingresarse por el CIS. El tiempo de entrega y el periodo del RPS serán informados en el escrito, es importante mencionar que el periodo del RPS solicitado será el más reciente de acuerdo a su calendario dando cumplimiento a los tiempos establecidos en la NOM-220-SSA1-2016.

9. FORMATO DE NO COMERCIALIZACIÓN

9.1 Los titulares de registro sanitario, representantes legales o titulares del oficio de reconocimiento de medicamento huérfano en México, deberán informa al CNFV (cuando aplique) la no comercialización de sus productos mediante escrito libre a través del Centro Integral de Servicios (CIS) dirigido al Director de la Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia, el cual deberá contener la siguiente información:

- Denominación distintiva del medicamento, vacuna o medicamento huérfano.

- Denominación genérica o nombre genérico del medicamento, vacuna o medicamento huérfano.
- Forma Farmacéutica del medicamento, vacuna o medicamento huérfano.
  - Presentación(es) autorizada(s).
- Número de Registro Sanitario con fracción u Oficio de Reconocimiento
- Periodo que comprende la no comercialización *(año/mes/día)*.
- Justificación detallada del motivo de no comercialización.
- Datos de la unidad y del responsable de farmacovigilancia
- Anexo: **copia simple del Registro Sanitario en formato PDF**

10. ENMIENDAS

10.1 En caso de existir cambio en el número de registro sanitario o denominación distintiva deberá informar esta situación en la portada del RPS, así mismo, deberá agregar a la carpeta "Anexos" ambas copias del registro sanitario.

10.2 Cuando exista transferencia de la titularidad de Registro Sanitario entre particulares deberá anexar al RPS copia del oficio de respuesta del CNFV donde se especifica la sesión a su favor.

10.3 El formato de no comercialización es por registro sanitario no por presentación por lo que en caso de que solo algunas presentaciones no se comercialicen, el titular de registro sanitario, el representante legal o titular del oficio de reconocimiento de medicamento huérfano en México deberá someter el RPS que corresponda en el que informe las presentaciones que no se comercializaron durante el periodo correspondiente.

10.4 Los datos de la unidad y del responsable de Farmacovigilancia deberán estar vigentes y actualizados.

10.5 Todos los RPS deberán ser sometidos en un dispositivo electrónico (no enviar en papel)

10.6 En caso de no contar con información en alguna sección del RPS deberá de justificarse su ausencia.

10.7 Todo re-sometimiento deberá ser ingresado al CNFV durante los 2 primeros meses posteriores a la recepción de la respuesta emitida por el CNFV, a menos que se mencione lo contrario.

10.8 Para medicamentos y vacunas con fecha de registro posterior al 01 de enero del 2015 a los que les fue rechazado un RPS antes de la entrada en vigor de la NOM-220-SSA1-2016 y sus modificaciones, ya no deberán someterán el RPS al CNFV, deberán realizar la corrección correspondiente e incluirlos en su expediente y mantenerlos a disposición de la autoridad. No deberán someter RPS al CNFV a menos que la autoridad lo solicite.

10.9 Las recalendarizaciones (RPS puente) que utilicen para alinearse a su calendario internacional deberán de ser igual o menores 3 años para medicamentos y vacunas y de 1 año para medicamentos huérfanos.

10.10 Todos los RPS incluyendo el RPS puente (recalendarización) deberán dar continuidad al último RPS aceptado por el CNFV.

10.11 Solo podrán someter RPS (puente) que permitan empatar con su calendario internacional, aquellos registros que cuenten como mínimo con sus 4 reportes semestrales y sus tres anuales aceptados por el CNFV.

10.12 Solicitar a los titular de registro sanitario, el representante legal o titular del oficio de reconocimiento de medicamento huérfano en México 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 y sus modificaciones.

10.13 Todos los documentos sometidos por el titular de registro sanitario, el representante legal o titular del oficio de reconocimiento de medicamento huérfano en México 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.

11. CONSIDERACIONES PARA LA APLICACIÓN O SOLICITUD DEL TERCERO TRANSITORIO

TERCERO.- "Los trámites ingresados con anterioridad a la entrada en vigor de la presente modificación, podrán ser resueltos en sus términos previa solicitud simple al correo electrónico **farmacovigilancia@cofepris.gob.mx**", como lo estipula la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia y sus modificaciones.

Derivado a lo anterior, es importante mencionar que con la finalidad de tener un correo específico para esta solicitud, el CNFV pone a disposición el correo **Modnom220fv@cofepris.gob.mx**., destinado exclusivamente para atender las solicitudes derivadas de lo estipulado en el tercer transitorio de la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia y sus modificaciones.

Para llevar a cabo la solicitud de la aplicación del TERCERO transitorio deberá realizar lo siguiente

- Envío de la solicitud al correo **Modnom220fv@cofepris.gob.mx.** dirigido al CNFV, el cual deberá enviarse por el Responsable de la Unidad de Farmacovigilancia, que está dado de alta y actualizado ante el CNFV. El correo deberá incluir datos completos del responsable y la unidad de Farmacovigilancia.

- Enlistar los trámites que solicita se les aplique lo estipulado al tercer transitorio.

No. CIS	FECHA DE ENTRADA	TIPO DE TRAMITE	DENOMINACIÓN GENÉRICA	DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Se solicita verificar que los trámites enlistados si les aplique el tercer transitorio de acuerdo a NOM-220-SSA1-2016 y sus modificaciones. Posterior al envío de la solicitud del CNFV recibirá respuesta en un lapso de 7 días.

Nota: Si en la lista solicitada ya se han resuelto trámites por parte del CNFV, solo se aplicara el Tercero transitorio aquellos trámites que al día de la solicitud no hayan sido resueltos.

12. Referencias

1. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana MODIFICACIÓN NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Disponible de:https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5601541&fecha=30/09/2020
2. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Disponible de: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017 [Acceso 19 de julio de 2017].
3. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module VII – Periodic safety update report (Rev 1).
4. Disponible de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142468.pdf [Acceso 11 de Julio de 2017].

Anexo 1 tabla de cumplimientos de RPS

Todos los títulos deberán estar en español y no omitir ninguno			
	TITULO	**NACIONAL**	**INTERNACIONAL**
1	Portada	☑	En Español
2	Resumen Ejecutivo	☑	En Español
3	Tabla de Contenidos	☑	En Español
4	Introducción	☑	En Español
5	Estado de la autorización en el mercado nacional e internacional	☑	Sólo información de México. En Español
6	Actualización de las acciones tomadas por las autoridades reguladoras por razones de seguridad	☑	Traducir la información del RPS global
7	Cambios a la información de referencia de seguridad del producto	☑	Incluir en español solo la información de México, la demás información se podrá referencial al global
8	Estimación de Pacientes expuestos 8.1 Calculo de pacientes	☑	Incluir en español solo la información de México, la demás información se podrá referenciar al reporte al global
9	Tabla resumen de casos individuales de SRAM, RAM, EA, ESAVI o cualquier otro problema de seguridad relacionado al uso de los medicamentos y vacunas, acumulados	☑	Se podrá referenciar al reporte al global
10	Resumen de hechos presentados durante los estudios clínicos dentro del período reportado	☑	Incluir solo la información de México en español, la demás información se podrá referenciar al global (En caso de contar con un centro de investigación en México)

11	Hallazgos en los estudios cuyo objetivo principal sea la seguridad	☑	Traducir la información del RPS global
12	Información de otros estudios clínicos	☑	Se podrá referenciar al reporte al global
13	Información preclínica/no clínica	☑	Se podrá referenciar al reporte al global
14	Literatura científica	☑	Se podrá referenciar al reporte al global
15	Otros reportes periódicos	☑	Se podrá referenciar al reporte al global
16	Falta de eficacia en estudios clínicos	☑	Se podrá referenciar al reporte al global
17	Información actualizada	☑	Traducir la información del RPS global
18	Generación de señales: nuevas, en curso y cerradas	☑	Traducir la información del RPS global
19	Señales y evaluación de riesgo	☑	Traducir la información del RPS global
20	Resumen sobre problemas de seguridad en México	☑	En Español
21	Evaluación del beneficio	☑	Traducir la información del RPS global
22	Análisis del balance beneficio/riesgo	☑	Traducir la información del RPS global
23	Conclusiones y acciones	☑	Traducir la información del RPS global
24	Anexos	IPPa RS	IPPa RS RPS global (PBRER)