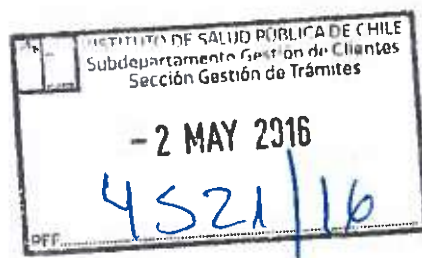


Stgo., 02 de mayo de 2016

Señores
Agencia Nacional de Medicamentos
Instituto de Salud Pública de Chile
Presente



Para: Dra. QF. Pamela Milla Nanjari
Jefa Agencia Nacional de Medicamentos
ANAMED

Estimada Dra.:

Por intermedio de la presente nos dirigimos a usted para informar que el responsable de Farmacovigilancia en Synthon Chile Limitada es la Q.F. Dahiana Valladares Sepúlveda cuyas vías de contacto son las siguientes:

Mail: dahiana.valladares@synthon.com

Teléfono: 224990674

Sin otro particular, le saluda atentamente



Q.F. Carolina Aravena Ibarra
Director Técnico
Synthon Chile Ltda



Q.F. Dahiana Valladares S.
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Synthon Chile Ltda.

Synthon

Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

Effective

Author(s): Dahiana Valladares S.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

1	Índice	
1	Índice	2
2	Histórico de cambios	3
3	Objetivo	5
4	Alcance	5
5	Definiciones	5
6	Responsabilidades	11
7	Procedimiento	13
7.1	Farmacovigilancia Relacionada a medicamentos	13
7.1.1	Formas para detectar una RAM	14
7.1.2	Métodos para detectar una RAM	15
7.1.3	Identificación de una reacción adversa	15
7.1.4	Recepción de RAM	16
7.1.5	Notificación de sospechas de RAM	18
7.1.6	Evaluación de notificaciones	26
7.1.7	Seguimiento de casos notificados	33
7.1.8	Seguridad de Medicamentos	35
7.1.9	Plan de manejo de Riesgos	36
7.1.10	Informes periódicos de Seguridad	37
7.1.11	Modificaciones Perfil de seguridad de los medicamentos	40
7.1.12	Evaluación riesgo/beneficio de los medicamentos	42
7.2	Farmacovigilancia Relacionada a Dispositivos Médicos: Tecnovigilancia	46
7.2.1	Que es la Tecnovigilancia	46
7.2.2	Marco legal Tecnovigilancia	46
7.2.3	Notificación de Evento Adverso De Dispositivos Médicos.	47
7.3	Farmacovigilancia relacionada a Productos Cosméticos: Cosmetovigilancia	49
7.4	Manejo de la información de Farmacovigilancia.	50
7.5	Codificación Reporte Notificación de Sospecha de Reacciones Adversa a Medicamentos.	50
7.6	Codificación informe de evaluación de seriedad y causalidad de las sospechas de RAM	51
7.7	Codificación de Reportes Plan de Manejo de Riesgo de Medicamentos.	51
7.8	Codificación de Informes periódicos de Seguridad de Medicamentos.	52
8	Referencias	52
9	R&U	53
10	Anexos	53

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

2 Histórico de cambios

Número de Versión	Motivos
SOP.CL01.RA.195 (1.0)	Elaboración del documento para el sistema de calidad Synthon Chile.
2.0	Se actualiza el Procedimiento en base a las exigencias de la norma 140 que corresponde a la norma técnica de Farmacovigilancia y a resoluciones exentas que incluyen y modifican la elaboración de informes periódicos de seguridad y plan de manejo de riesgo. Se crean nuevos formularios.
3.0	Se modifica información acerca de Evaluación riesgo beneficio- se establece periodicidad, Periodicidad de IPS y PMR, Codificación interna de las RAM. Se elimina periodicidad de seguimiento de RAM. Se elimina formulario Form01.SOP.CL01.RA.195. Se crea Anexo XIII (formulario manual de RAM). Se complementa la información sobre notificación RAM vía web y correo electrónico
4.0	Punto 7.1.12 Se modifica frecuencia de evaluación riesgo/beneficio de los productos a modo trimestral. Punto 7.1.12 Se elimina frase “Este parámetro será abordado con más detalle en la siguiente versión del presente procedimiento”. Punto 7.1.5.7 Se modifica plazo de notificación de RAM a otras sitios de Synthon cuando corresponda de 2 a 10 días. Punto 6.0 Se incluye como responsabilidad al Jefe de Asuntos regulatorios verificar información notificada y fechas en que se notifica y se corrige dirección de Synthon. Punto 7.1.58 Se agrega plazo notificación RAM a CMO, cuando corresponda
5.0	Punto 3 Se incluye Synthon Pharma y se amplía objetivo para cosméticos y dispositivos médicos. Punto 4 Se incluye Synthon Pharma.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

	Punto 6 Se modifica responsabilidad del director técnico agregando información de back up. Punto 7.1 Se agrega información referente a contrato con empresas de Farmacovigilancia externa. Punto 7.1.4 se elimina labor de completar formulario de recepción de RAM para visitantes médicos; solo quedan como “comunicadores de RAM”. Se incluye en la recepción de RAM a distribuidores y hallazgos encontrados en literatura. Además se incorpora que hacer si un canal de recepción falla. Punto 7.1.5.2 se modifica redacción. Punto 7.1.5.3 Se agrega capacitación a comunicadores de la RAM cuando no proporcionan datos mínimos. Punto 7.1.5.7 y Punto 7.1.5.8 Se incluye lineamientos en caso de no cumplir plazos establecidos. Punto 7.1.6 se incluye lineamientos en caso de error al evaluar la RAM. Punto 7.1.7 se modifica proceso de seguimiento de RAM e cantidad de intentos de seguimiento (de 5 a 3 intentos). Punto 7.1.7.1 Se incluye mapa de proceso Farmacovigilancia. Punto 7.1.11 se incluye lineamientos de cómo proceder ante una alerta de seguridad emitida por el ISP y/o encontradas en revisión de literatura científica/ agencias reguladoras extranjeras y chilena. También se incluye el SOP.CL01.72770 Punto 7.1.13 se incluyen tablas con revistas y paginas de literatura científica a revisar (chilenas y extranjeras) y agencias reguladoras mundiales, para evaluación riesgo beneficio. Junto con esto, se crea Anexo XIV que corresponde a matriz de criticidad para priorizar la evaluación de riesgo/beneficio de productos. Se modifica frecuencia de evaluación riesgo beneficio de trimestralmente a semestralmente. Form02 SOP CL01 RA 195 :Se incluye referencia de RAM (interna e ISP).
--	---

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

3 Objetivo

Este procedimiento tiene como objetivo describir el sistema de Farmacovigilancia realizado en Synthon Chile y/o Synthon Pharma y Synthon Pharma Ltda. Con el fin de detectar, evaluar, comprender, comunicar y prevenir los efectos adversos asociado al uso de los medicamentos, cosméticos y dispositivos médicos comercializados y/o distribuidos por Synthon y sus Licenciantes. También se describe el manejo de información relacionada es decir, recolección de información relacionada a la seguridad de nuestros medicamentos, procesamiento de las notificaciones, almacenamiento de éstas y envío de las sospechas de RAM a la autoridad Sanitaria en los tiempos establecidos.

4 Alcance

Este procedimiento aplica para todas las actividades de Farmacovigilancia relacionadas con cualquier producto farmacéutico comercializado por Synthon Chile y/o Synthon Pharma y Synthon Pharma Ltda.

5 Definiciones

Farmacovigilancia (FV): corresponde a un conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos asociados al uso de los medicamentos.

Formato CIOMS-I: Forma de reporte internacional estandarizado para el reporte de informes de seguridad de casos individuales.

Centro Nacional de Farmacovigilancia: Subdepartamento del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) responsable de coordinar el Programa Nacional de Farmacovigilancia.

Causalidad: Es la relación de asociación entre un medicamento administrado y el evento adverso observado.

- Categorías de Causalidad: Clasificación utilizada por el Centro Nacional de Farmacovigilancia para Evaluar las sospechas de RAM, y que corresponde al método de evaluación descrito por el centro colaborador de OMS, The Uppsala Monitoring Centre.
Este método clasifica las sospechas de RAM en:

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

- **Definitiva:** un acontecimiento Clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada; dechallenge) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde el punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición (rechallenge) concluyente.
- **Probable:** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar (dechallenge) el fármaco se presenta una respuesta clínica razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición (rechallenge) para asignar esta definición.
- **Posible:** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- **Improbable:** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
- **Condicional/ No clasificada:** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- **No Evaluable/Inclasificable:** una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

Confidencialidad: Mantenimiento de la privacidad de los pacientes, profesionales de la salud e instituciones, incluyendo la identidad de las personas y toda la información médica personal.

Abuso: uso excesivo intencionado, permanente o esporádico, de un medicamento, que se ve acompañado de efectos nocivos físicos o psicológicos.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

Evento adverso: Es cualquier evento medico perjudicial para el paciente que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero no tiene necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

Efecto Colateral: Cualquier efecto no deseado de un medicamento que se produce a las dosis normalmente usadas en el hombre, el cual está relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento.

Error de Medicación: Acontecimiento que puede evitarse y que es causado por una utilización inadecuada de un medicamento, mientras que la medicación está bajo control del personal sanitario, del paciente o del consumidor. Este puede resultar en daño al paciente.

Falta de eficacia: Falla inesperada de un medicamento para producir el efecto deseado, según lo determinado por la investigación científica previa.

Formulario de notificación: Formulario Oficial para el reporte de sospechas de reacciones adversas, tanto en soporte Papel como electrónico, puesto a disposición publica por el ISP a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Fármaco Concomitante: Medicamento utilizado durante el mismo periodo en que se produjo la reacción adversa y al cual no se le asocia la causa de ésta reacción.

Fármaco Sospechoso: Medicamento al cual se le asocia la causa de la reacción adversa a medicamento.

Informe Periódico de Seguridad (IPS; en inglés PSUR, Periodic Safety Update Report): Documento preparado por el titular del Registro Sanitario, cuyo finalidad es actualizar la información de seguridad de un medicamento y que, en otro elementos, contiene información de las sospechas de reacciones adversas de las que haya tenido conocimiento en el periodo de referencia, así como una evaluación científica actualizada del balance beneficio-riesgo del medicamento.

Notificación Espontanea (Farmacovigilancia Pasiva): Método de FV utilizado por el Programa Nacional de Farmacovigilancia, que consiste en la comunicación al ISP, por parte de un profesional de la salud o de otra entidad, de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de los que éste toma conocimiento, incluidos la dependencia, el abuso, el mal uso y la falta de eficacia, en un formulario expresamente creado para tal fin.

Notificador: Profesional de la salud u otra entidad que ha sospechado una reacción adversa y la ha reportado al ISP.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

Plan de manejo de Riesgos (PMR): Documento en el que el solicitante o titular de un Registro Sanitario especifica los riesgos relevantes del medicamento y establece un plan para la realización de las actividades de FV necesarias a fin de identificarlos, caracterizarlos, cuantificarlos y, en caso de ser necesario, someterlos a un programa específico de prevención o minimización de dichos riesgos.

Reacción adversa a Medicamentos (RAM): Es una respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el hombre, con fines de diagnóstico, profilaxis, tratamiento o modificación de la función fisiológica.

Reacción Adversa a Medicamento grave o seria: Es aquella que:

- Pone en peligro la vida o causa la muerte
- Causa o prolonga la hospitalización
- Causa incapacidad persistente o anomalía congénita
- Produce abuso o dependencia

Reacción adversa esperada: Reacción adversa cuya naturaleza, gravedad, intensidad, especificidad o desenlace son coherentes con la información básica de seguridad del producto.

Reacción Adversa a Medicamento Inesperada: Es aquella cuya naturaleza o intensidad no es consistente con la información local del registro sanitario o bien no es esperable por las características farmacológicas del medicamento. El elemento predominante en este caso es que el fenómeno es desconocido.

Reacción riesgo/beneficio de un medicamento: Es la relación entre el beneficio esperado y el riesgo documentado o esperado que puede derivarse de una intervención terapéutica determinada que involucre un medicamento.

Seguridad: Característica de un medicamento que puede usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos injustificables.

ISP: Instituto de Salud Pública de Chile.

ANAMED: Agencia nacional del medicamento. Organismo dependiente del ISP.

Subdepartamento de farmacovigilancia: Entidad encargada de la farmacovigilancia. Corresponde a una división de ANAMED.

Departamento de farmacovigilancia de Synthon B.V.: Departamento encargado de las actividades de Farmacovigilancia en Synthon, Holanda.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

Responsable de Farmacovigilancia local: Asesor técnico que puede ser un profesional del área de la salud, designado por el Director Técnico para llevar a cabo todas las actividades en materia de Farmacovigilancia que establece la normativa vigente. Es el interlocutor ante las autoridades sanitarias en materia de seguridad de los productos farmacéuticos comercializados por Synthon Chile y/o Synthon Pharma y Synthon Pharma Ltda.

Reporte inicial: Reporte que incluye solo la información esencial de una reacción adversa

Seguimiento: Recopilación de la información faltante en un reporte inicial, por medio del contacto con el profesional o la persona que notifica la sospecha de reacción adversa.

Acción Correctiva: Acción tomada para eliminar la causa de una no conformidad detectada u otra situación indeseable ocurrida con un dispositivo médico.

Acción Preventiva: Acción tomada para eliminar la causa de una no conformidad potencial y otra situación potencialmente indeseable que pueda ocurrir con un dispositivo médico.

- Observación: la acción preventiva se establece para prevenir que algo suceda, mientras que la acción correctiva se realiza para prevenir que vuelva a producirse.

Alerta: notificación formulada para dar información y/o sugerir que acción se debe tomar en el uso, modificación, disposición o devolución de un dispositivo médico que presenta un riesgo para la salud de las personas involucradas.

Calidad: grado en el que un conjunto de características inherentes cumple con los requisitos especificados.

Daño indirecto: se produce por efecto del mal funcionamiento del dispositivo médico, pero no sobre el paciente su no que a través de resultado erróneos que pueda arrojar el dispositivo médico, con por ejemplo un mal diagnóstico a causa del resultado erróneo.

Defecto de Calidad: cualquier irregularidad o alteración de un producto relacionado a aspectos técnicos o legales, que podrá o no causar daño a la salud individual y colectiva, por ejemplo, pelos en jeringas, objetos extraños en el interior de los envases, etc.

Dispositivo médico: Cualquier instrumento, aparato, implemento, máquina, dispositivo, implante, agente reactivo In- Vitro o calibrador, software, material y otro artículo similar relacionado, que el fabricante destine a ser usado, solo o en combinación, en los seres humanos, para uno o más de los siguientes propósitos específicos: el diagnóstico, la prevención, supervisión, tratamiento o alivio de una enfermedad, el diagnóstico, supervisión, tratamiento, alivio o cura de una lesión, la investigación, reemplazo, modificación o soporte de un proceso anatómico o fisiológico, ser soporte o sostenedor de la vida, el control de la concepción, la desinfección de dispositivos médicos, el suministro de información para propósitos médicos por medio de examen In – Vitro de muestras obtenidas del

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

cuerpo humano y que no logra su acción prevista primaria en el cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, pero que puede ayudarse en su función por tales medios. Dispositivo médico In Vitro: cualquier artículo de uso médico que consiste en un reactivo, calibrador, material de control, equipo, instrumento, aparato, equipamiento o sistema, utilizado solo o en combinación con otros, destinado por el fabricante a ser utilizados In Vitro para el estudio de muestras procedentes del cuerpo humano con el fin de proporcionar información relativa a un estado fisiológico, estado de salud o enfermedad o anomalías congénitas de ellas o para determinar la seguridad y compatibilidad con receptores potenciales.

Distribuidor: toda persona natural o jurídica que pone a disposición del usuario final uno o más dispositivos médicos, en la cadena de distribución o suministro de estos productos.

Error de uso: acción u omisión e una acción que produce un resultado diferente al previsto por el fabricante o esperado por el usuario. Error de uso incluye las equivocaciones, faltas y mal uso razonablemente previsibles.

Evaluación de Riesgo: Investigación de la información disponible para identificar el peligro y estimar los riesgos generados por el uso del producto.

Evento adverso: Cualquier daño, perjuicio o anomalía que puede presentarse antes, durante o después del uso de un dispositivo medico, pero que no tiene necesariamente una relación causal con el uso del dispositivo medico.

Fabricante: Persona natural o jurídica responsable del diseño, fabricación, acondicionamiento y etiquetado de un dispositivo medico con vistas a la comercialización de este en su propio nombre, sea que estas operaciones se efectúen por esa misma persona o por terceros por cuenta de aquella.

Importador: Toda persona natural o jurídica que es el primero de la cadena de distribución en hacer que el dispositivo medico, fabricado en otro país, esté disponible en el país donde será comercializado.

Lote: Conjunto de Dispositivos Médicos de un solo tipo, grado de calidad, clases, tamaño y composición, fabricados esencialmente bajo las mismas condiciones y en el mismo periodo de tiempo.

No conformidad: Incumplimiento de un requisito o especificación de un dispositivo medico.

Notificación: Comunicación de un evento adverso producido por un dispositivo medico realizada por el fabricante/distribuidor o el usuario.

Notificación inicial: es la primera notificación que realiza el fabricante/ distribuidor al instituto cuando se ha producido un efecto adverso con un dispositivo medico que fabrica o comercializa, informando el evento, identificando al paciente/usuario involucrado y señalando las consecuencias producidas.

Notificación de seguimiento: es la notificación que realiza el fabricante/distribuidor al instituto, donde informa la investigación inicial que ha realizado respecto de la causa del evento producido por el dispositivo medico que fabrica o comercializa.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

Notificación final: es la notificación que realiza el fabricante/distribuidor al instituto donde informa la investigación completa del evento incluyendo causas, medidas correctivas, medidas preventivas y conclusiones finales de cierre de la investigación.

Recall: Es una acción que se toma ante un posible y/o evidente riesgo para la salud de las personas a causa del uso de un dispositivo medico. Las acciones pueden ser un retiro del mercado o una corrección del producto.

Tendencia: en este caso se aplica a los dispositivos médicos que han tenido mayor número de notificaciones en defectos de calidad, en un periodo de tiempo, que puede ser 6 meses -1 año.

6 Responsabilidades

Receptor de la RAM: Toda persona que reciba información de una reacción adversa a medicamento deberá completar el formulario destinado para este fin, Form 02.SOP.CL01.RA.195. Además deberá informar al responsable de Farmacovigilancia en un plazo máximo de 24 horas a partir de la recepción de la RAM.

Director técnico: Responsable ante la autoridad sanitaria, de todas las actividades de Farmacovigilancia y de la información de seguridad de medicamentos notificadas. Todas las actividades correspondientes a la Farmacovigilancia podrán ser delegadas al responsable local de Farmacovigilancia en Synthon Chile y/o Synthon Pharma. Cabe mencionar que es él/ella quien es el back up legal del responsable de Farmacovigilancia. Por lo anterior, en ausencia del encargado de Farmacovigilancia es el director técnico quién deberá realizar todas las funciones competentes al encargado de Farmacovigilancia durante su inasistencia.

Además, es quien deberá verificar y/o revisar que la información notificada sea fiel a la información que se toma conocimiento y cuya fecha de notificación al ISP sea la correcta.

Responsable de Farmacovigilancia: Es encargado de la recepción de las RAM, su ingreso a la base de datos y del reporte de dicha información a las entidades correspondientes. Además debe reportar toda información de seguridad de medicamentos con licencia Synthon al departamento de farmacovigilancia de Synthon B.V. De igual modo informará las reacciones adversas a los demás proveedores cuando las RAM correspondan a sus productos.

El responsable a cargo del Sistema de Farmacovigilancia tendrá las siguientes funciones:

- Mantener un Sistema de Farmacovigilancia que permita recopilar y evaluar la información sobre reacciones adversas a los medicamentos notificadas al titular del registro sanitario, con el fin de

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

enviarlas oportunamente al Instituto de Salud Pública (*ver sección 6.1.5.2*) en los formularios autorizados al efecto, siempre en idioma español y para los medicamentos que comercializan en el país.

- Preparar y enviar al Instituto de Salud Pública los informes periódicos de seguridad para aquellos principios activos que indique el ISP mediante resolución.
- Presentar los planes de manejo de riesgo y desarrollar las eventuales acciones que le indique el ISP mediante resolución fundada.
- Dar respuesta inmediata a cualquier requerimiento de información por parte del ISP que permita evaluar los beneficio
- s y riesgos de los medicamentos, en los plazos que dicha entidad disponga, los cuales establecerá de acuerdo con las disposiciones generales contenidas en la Ley 19.880, ley sobre bases de los procedimientos administrativos que rigen los actos de los órganos de la administración del Estado.
- Conservar la documentación respectiva de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos a fin de completar o realizar el seguimiento en caso necesario.
- Realizar una continua evaluación de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos durante el periodo de post comercialización y comunicar inmediatamente a la autoridad competente cualquier información que pudiera suponer un cambio en dicha relación.
- Recolectar la información de seguridad de los estudios de post-comercialización
- Recolectar la información de seguridad de los estudios de post- comercialización y realizar evaluación riesgo/beneficio de los medicamentos.
- Notificar a la autoridad competente mediante el formulario la información recolectada de los estudios de post-comercialización.
- Informar respecto a la efectividad de las medidas de minimización de riesgos contempladas en los planes de manejo de riesgos.

La persona calificada responsable de Farmacovigilancia es Carolina Aravena, Química Farmacéutica de la Universidad de Chile y Directora Técnica de Laboratorio Synthon Chile y/o Synthon Pharma y

Synthon

Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

asesora legal de Synthon Pharma Ltda, y la encargada de Farmacovigilancia dentro de ambas empresas corresponde a Dahiana Valladares, Química Farmacéutica de la Universidad de Concepción.

Ambas cuentan con Manejo de la regulación de medicamentos en Chile incluyendo la sección de Farmacovigilancia.

Los datos de Contacto de Responsable de FV:

Nombre: Carolina Aravena I

Dirección Trabajo: El Castaño 145, Valle Grande, Lampa. Santiago. Chile.

E-mail: carolina.aravena@synthon.com

Contacto: +56 2 2499 0825

Datos de Encargado de FV y Back up:

Nombre: Dahiana Valladares S.

Dirección Trabajo: Los Castaños 145, Valle Grande, Lampa. Santiago. Chile

E-mail: Dahiana.valladares@synthon.com

Contacto: +56 2 2499 0674

Al ser la Directora Técnica el back up legal del encargado de Farmacovigilancia, la ausencia de ésta no podrá coincidir con la ausencia de la encargada de Farmacovigilancia. Lo anterior es con la finalidad de contar en todo momento con una persona capacitada disponible.

Departamento de Aseguramiento de la calidad: Departamento responsable de responder ante un evento adverso relacionado con la calidad del producto.

Departamento de Asuntos Regulatorios: Responsable de realizar los cambios necesarios en materia de registro sanitario, que exija el ISP o que estime conveniente el laboratorio, respecto a la seguridad de los productos. Por ejemplo modificación de folleto paciente y/o profesional, rotulado gráfico, condición de venta, etc.

7 Procedimiento

7.1 Farmacovigilancia Relacionada a medicamentos

Los titulares de Registro sanitarios (TRS en adelante) deben disponer de un sistema de farmacovigilancia con la finalidad de tener un sistema documentado que permita la recopilación y tratamiento de las sospechas de reacciones adversa a medicamentos e información de seguridad generada de los productos de la compañía, incluyendo aquella que provenga de nuestros licenciantes. Este sistema debe estar a cargo de su Director Técnico y/o del encargado de Farmacovigilancia designado para realizar esta labor; o en su defecto, un profesional del área de la salud debidamente

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

capacitado. Aquella persona designada deberá ser informada al ISP mediante carta la cual se presentará en oficina de partes del instituto (*Ver anexo I*). Las responsabilidades del profesional a cargo del sistema de Farmacovigilancia se encuentran descritas en el ítem “responsabilidades” del presente procedimiento.

En el caso de que Synthon Chile y/o Synthon Pharma y/o Synthon Pharma decida o tenga la necesidad de externalizar las actividades de Farmacovigilancia, ya sea total o parcial, el director técnico en conjunto con el Encargado de Farmacovigilancia de Synthon, deberá notificar al Instituto de Salud pública mediante carta, quien es la empresa encargada, datos de contacto, copia del contrato firmado entre las partes y la declaración de actividades de Farmacovigilancia delegadas. Ambas partes (Synthon y la empresa externa) deberán cumplir con cada punto mencionado en los contratos pactados.

7.1.1 Formas para detectar una RAM

Existen dos formas para detectar que estamos ante la presencia de una sospecha de una reacción adversa a medicamentos

- **El testigo primario**: El tendrá las siguientes formas:
 - Por detección subjetiva: Los que corresponden a las quejas o reclamos de pacientes.
 - Por detección objetiva: Corresponde a cuando el evento adverso presenta documentación relacionada a la reacción adversa, es decir:
 - Observación directa del evento (ej. Vómitos)
 - Hallazgos anormales: Alteración en el examen físico (ej. Frecuencia cardiaca elevada), en exámenes de laboratorio (ej.: Glicemia alta) o en un procedimiento diagnostico (ej. Pruebas de memoria alteradas)
- **Testigo secundario**: Es aquel que recibirá la información del testigo primario con las limitación propias de un intermediario, lo cual podrá intentar suplir con estrategias predefinidas o cuestionarios estructurados hacia el testigo primario.

Considerar que siempre será necesario precisar y analizar la información entregada sobre la sospecha de reacción adversa reportada, como también es importante, si es posible, entrevistar a la persona que presento el evento adverso y/o a su familia, con la finalidad de extraer la mayor y completa información posible sobre el evento adverso desencadenado en el paciente.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

7.1.2 Métodos para detectar una RAM

Habitualmente se distinguen dos métodos de Farmacovigilancia: Farmacovigilancia Pasiva y Activa.

- **Farmacovigilancia Pasiva:** La Farmacovigilancia pasiva establece un método para la recepción y gestión de los casos que se identifiquen espontáneamente en el entorno y que se decida notificar. Corresponde a un método más difundido y el que habitualmente se conoce como “reporte espontáneo”. Esta “espontaneidad se refiere al origen de la sospecha, no a la conducta en relación a la sospecha; en este sentido, el reporte es algo que se solicita o requiere. Esta metodología da sustento a un sistema temprano de alerta para la detección de reacción adversa inesperada como primera línea de protección para los pacientes. Actualmente la notificación espontánea es el método de Farmacovigilancia utilizado por el Programa Nacional de Farmacovigilancia en Chile.
- **Farmacovigilancia Activa:** Corresponde al método que involucra la iniciativa de salir a buscar e identificar todos los casos, por lo tanto se requiere una metodología destinada a detectar todos los casos que se produzcan. La Farmacovigilancia activa representa una aproximación de orientación mas científica y por lo tanto, metódica, con el fin de resolver la causalidad de la reacciones adversas. La utilidad de optar por esta metodología de detección de RAM, es contribuir a caracterizar los medicamentos en materia del potencial que éstos poseen para producir un daño en quien lo consume.

El método de Farmacovigilancia utilizado por Laboratorios Synthon Chile y/o Synthon Pharma y Synthon Pharma Ltda, es la notificación espontánea, la que consiste en comunicar al ISP, las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de las que éste toma conocimiento, incluidos los problemas relacionados a dependencia, al abuso, al mal uso y la falta de eficacia de sus medicamentos.

7.1.3 Identificación de una reacción adversa

Existen ciertos “elementos mínimos” que se requieren para establecer que estamos ante una posible reacción adversa, y que por ende, es notificable.

Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

Synthon



Figura n°1: Elementos mínimos requeridos para realizar una notificación

7.1.4 Recepción de RAM

En nuestro Sistema de Farmacovigilancia la recepción de una sospecha de reacción adversa a algunos de nuestros medicamentos se realiza mediante 5 vías:

- **Visitadores Médicos:** Al enterarse de una posible sospecha de RAM de alguno de nuestros medicamentos, ellos deberán contactarse con su supervisor y/o directamente con el encargado de Farmacovigilancia de Synthon Chile y/o Synthon Pharma para entregar datos de la sospecha de RAM y/o notificar esta posible RAM a través de los medios electrónicos disponibles para este fin (correo Farmacovigilancia.Chile@synthon.com y completar formulario electrónico en la plataforma de Farmacovigilancia disponible en la pagina www.synthon.com), en un plazo máximo de 24hrs posterior a la toma de conocimiento de la sospecha de RAM. El encargado de Farmacovigilancia será el responsable de recepcionar, evaluar y notificar la sospecha de RAM. Synthon Chile y/o Synthon Pharma.
- **Llamado Telefónico:** El llamado telefónico será recepcionado por el área de atención a cliente de Laboratorios Synthon Chile y/o Synthon Pharma, el cual lo derivará al encargado de Farmacovigilancia que forma parte del Departamento de Asuntos Regulatorios. Si el encargado no se encuentra en dependencias del laboratorio, la llamada debe ser derivada su back up. El encargado de Farmacovigilancia deberá recepcionar, evaluar y notificar la sospecha de RAM al ISP. El encargado de Farmacovigilancia será quien al momento de pesquisar la posible reacción adversa, deberá completar el formulario creado para este fin.(Form 02.SOP.CL01.RA.195)
- **Denuncias:** Laboratorios Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda puede ser notificado de un Reacción adversa a medicamentos mediante una denuncia interpuesta al ISP por una persona natural y/o jurídica y/o profesional de la salud.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

- **Distribuidores:** laboratorios Synthon Chile Ltda puede ser notificado de una reacción adversa a medicamentos por alguno de nuestros distribuidores, como lo es desde la droguería Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda. Cabe mencionar que ellos (distribuidores) solo serán contemplados como un canal de comunicación de posibles notificaciones de reacción adversas de nuestros medicamentos y en ningún caso serán gestores de las actividades de Farmacovigilancia exigidas por el ISP para los titulares de registro sanitario. Éstas serán centralizadas por Synthon Chile y/o Synthon Pharma y no por la droguería de su titularidad.
- **Hallazgos en literatura:** el encargado de Farmacovigilancia en su búsqueda de literatura científica relacionada con los productos de la titularidad de Synthon Chile y/o Synthon Pharma o Synthon Pharma, detecta la publicación de alguna reacción adversa asociada a uno de nuestros productos (marca), esta se considerará como una notificación de reacción adversa, la cual deberá ser notificada según se describe en el presente procedimiento.
- **Vía correo electrónico y/o por la página Web del Laboratorio:** Synthon Chile y/o Synthon Pharma cuenta con un correo electrónico exclusivo para notificaciones de RAM, farmacovigilancia.chile@synthon.com el cual se encuentra disponible en nuestro sitio Web para público externo como para nuestros Representantes Médicos. En la web para publico general, existe un ítem de Farmacovigilancia donde al hacer click, se abre un formulario donde los usuario de nuestros productos, pueden reportar su sospecha a RAM.

Luego que la sospecha de reacción adversa sea recepcionada por el encargado de Farmacovigilancia (su back up) él será el encargado de evaluar la información dada, determinar si los datos entregados son suficientes, si la secuencia temporal es probable en relación a la administración del medicamento y la aparición de la reacción adversa, y que la información dada no sea contradictoria. En caso que la información entregada no sea clara o esta sea insuficiente, el encargado de Farmacovigilancia deberá contactarse con la persona que cursó la reacción adversa y/o Familiar con la finalidad de esclarecer la información entregada o bien, recolectar información faltante.

Si la reacción adversa proviene de un hallazgo en la literatura científica, el encargado de Farmacovigilancia deberá proceder tal y como se menciona en el párrafo anterior (en relación a los ítems que apliquen).Posteriormente, el encargado de Farmacovigilancia deberá completar la base de datos de Farmacovigilancia de Laboratorios Synthon Chile y/o Synthon Pharma (*Ver Anexo II*) con la información entregada/recolectada, para posteriormente evaluar: tipo de reacción adversa, grado de causalidad, relación temporal, etc., con la finalidad de notificar la reacción adversa al Instituto de Salud Publica considerando lo descrito en el ítem 7.1.5 del presente procedimiento.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

Cabe mencionar que independiente sea el medio de recepción de la RAM, el encargado de Farmacovigilancia deberá completar el formulario Form02.SOP.CL01.RA.195. Este deberá quedar respaldado física y digitalmente en la RAM correspondiente.

En el caso que algún canal de recepción de RAM falle ya sea porque los autores informen tardíamente un sospecha de RAM recepcionada al área regulatoria, o no informen sospecha de RAM, reciban la sospecha de RAM y la notifican a un área errónea y/o existan inconvenientes en las plataformas disponibles para informar sospecha de RAM, el encargado de Farmacovigilancia deberá tomar las siguientes medidas según sea el caso:

- Encargado de Farmacovigilancia deberá capacitar y reforzar a comunicador (servicio al cliente, representantes médicos, etc.) los plazos estipulados en este procedimiento
- En caso de falla en los sistemas informáticos y/o en línea disponibles el encargado de Farmacovigilancia deberá gestionar solución informática o telefónica con soporte técnico de Synthon Chile y/o Synthon Pharma y/o externo en el caso que aplique
- Cuando el recepcionador de la sospecha de RAM desconozca a quien debe notificar la toma de conocimiento de una sospecha de RAM y haga envío de esta a un área de la compañía de no corresponda, el encargado de Farmacovigilancia deberá capacitar y/o recapacitar al comunicador de la RAM (servicio al cliente, representantes, etc.) que el área competente para recepcionar esta información corresponde al Área de Farmacovigilancia, y en conjunto, deberá reforzar la existencia de los canales de comunicación disponibles para notificar RAM al área regulatoria (donde existe la sección de Farmacovigilancia).

7.1.5 Notificación de sospechas de RAM

La notificación espontanea es el método de reporte utilizado por Laboratorios Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda. Esta consiste en comunicar al ISP, por parte de un profesional de la salud, hallazgos de literatura de alguno de nuestros productos, centro asistencial o titulares de registro sanitario, las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de las que el laboratorio tome conocimiento, incluyendo aquellas relacionadas con la dependencia, el abuso, el mal uso y la falta de eficacia. Las notificaciones de las que tenga conocimiento Laboratorios Synthon Chile y/o Synthon Pharma, deberán ser notificadas al ISP, en los plazos definidos para tal (*ver punto 7.1.5.2*).

En Chile están establecidos dos sistemas para realizar la notificación de las sospechas de reacción adversa al Centro Nacional de Farmacovigilancia, el Sistema de Notificación Manual y el Sistema de

Notificación en Línea mediante el sistema RED-RAM. Independiente de la vía que se utilice (se debe elegir solo una de ellas), es importante considerar que cada caso es individual, por lo tanto deben ser notificados solo una vez (*ver esquema n°1*)

7.1.5.1 Qué se debe notificar al programa Nacional de Farmacovigilancia:

- Se deben notificar las sospechas de RAM, que involucren a todos los medicamentos incluyendo vacunas, productos biológicos, biotecnológicos, radiofármacos, fitofármacos productos homeopáticos y gases medicinales; y dispositivos médicos.
- Se deberá notificar toda sospecha de RAM de la que se tomen conocimiento, dando prioridad a las reacciones adversas graves o inesperadas y a todas aquellas de medicamentos de reciente comercialización en el país.
- Reportes relacionados con el mal uso y errores de medicación, si están asociados con sospechas de reacciones adversas.
- Situaciones de abuso o dependencia, cuando corresponda a un efecto no conocido previamente, o cumpla alguno de los criterios para ser calificado como grave.
- La falta de eficacia de medicamentos pertenecientes a grupos farmacológicos expuestos a potencial desarrollo de resistencia: antimaláricos, antituberculosos, antirretrovirales, entre otros ; medicamentos cuya efectividad represente un alto riesgo de daño para el paciente: quimioterapéuticos, terapia anticoagulante, anticonvulsivantes, inmunomoduladores, anestésicos generales, anestésicos locales, entre otros; medicamentos de impacto en la opinión pública: vacunas, anticonceptivos y otros tratamientos hormonales, entre otros; medicamentos biotecnológicos y otros medicamentos que determine la agencia reguladora.
- Casos de intoxicación aguda o crónica

7.1.5.2 Tiempos establecidos para la Notificación de las Sospechas de Reacciones Adversas al Centro Nacional de Farmacovigilancia

Se deberá comunicar toda RAM ocurrida en Chile de la que Laboratorios Synthon Chile y/o Synthon Pharma tome conocimiento, que sea seria* (grave), inesperada o que involucre medicamentos de reciente comercialización (aquel que se encuentre a menos de 5 años de su introducción en Chile), de forma inmediata y en cualquier caso en un plazo máximo de **15 días** calendario o a partir de la toma de conocimiento del hecho por parte del titular del registro sanitario. Para aquellas RAM que no cumplan con los criterios antes mencionados, se tendrá un periodo de 30 días calendario desde la fecha de toma de conocimiento para gestionar la notificación al ISP.

Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

El reporte se realizará completando el formulario de notificación de reacción adversa manual elaborado por el ISP (el cual se puede obtener del siguiente link <http://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/1/nram> o imprimiendo el Anexo XII). O por medio del formulario electrónico para comunicación de sospecha de reacción adversa a medicamentos (Ver Anexo III) disponible en la página web <http://sistemared-ram.ispch.gob.cl/farmacovigilancia/login.aspx>. Además se puede realizar la notificación utilizando el formato CIOMS cuando se requiera (generalmente se utiliza para envío de RAMs al extranjero) (Ver Anexo IV).

Cualquiera sea la opción de notificación de RAM elegida, una copia del reporte se respaldará en la carpeta digital del producto relacionado en la carpeta de Farmacovigilancia, y una copia física en el archivador del área destinado a la Farmacovigilancia.

El Instituto de salud pública exige reportar un compilado mensual de las reacciones adversas recepcionadas y notificadas., Estas deberán ser notificadas al ISP dentro de los **5 primeros días hábiles del mes siguiente al que se informa**. El reporte se realizará por el encargado de Farmacovigilancia utilizando el formato exigido por el ISP que se muestra en (Ver Anexo V), el cual se enviará oficina de partes del ISP (en copia doble), quien timbrará una copia de recepción. Ésta se deberá respaldar en la carpeta digital “notificaciones RAM mensual” y se archivará en la carpeta física de Farmacovigilancia.

***RAM seria o grave:** Son aquellas RAM que pueden producir alguna de las siguientes condiciones:

- Muerte o que pone en riesgo la vida
- Hospitalización o prolongación de ésta
- Incapacidad permanente o transitoria

En la eventualidad que el Encargado de Farmacovigilancia no detecte que se ha reportado una sospecha de RAM por los medios de notificación antes mencionados (por ejemplo: no detecte información de sospecha de RAM en correo electrónico dedicado para este fin), éste deberá reforzar revisión sistemática de los canales de notificación de RAM y reforzar los plazos estipulados por la norma técnica 140 para reportar a la autoridad una sospecha de RAM.

7.1.5.3 Criterios mínimos para la Notificación de las Sospechas de RAM

Todas aquellas notificaciones de sospecha de RAM, deben contar como mínimo con los siguientes datos:

- Paciente individualizable
- Identificación del medicamento sospechoso y la fecha de inicio y termino de su administración
- Descripción de la sospecha de la RAM, y su fecha de inicio

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

- Información del notificador.

Cuando la información entregada por el receptor de la RAM no cumple con los puntos antes mencionados para hacer notificable la RAM o para que el Encargado de Farmacovigilancia recolecte mayores antecedentes de esta sospecha de RAM, el Encargado de Farmacovigilancia deberá capacitar y reforzar a comunicador de RAM acerca de la información relevante a considerar al momento de tomar conocimiento de una RAM relacionada nuestros medicamentos.

7.1.5.4 Criterios para considerar que una RAM es innotificable

El encargado de Farmacovigilancia decidirá no notificar al ISP una sospecha de reacción adversa cuando:

- No contenga los criterios mínimos para la notificación de una RAM (*ver punto 6.1.5.3*)
- Cuando el encargado de Farmacovigilancia, con la finalidad de obtener mayor información o complementar la información entregada (ya que por los datos entregados no es posible reportar la RAM), se contacte con los involucrados (paciente, institución entre otros) sin tener éxito, es decir:
 - * contactar 3 veces vía telefónica y luego, 3 veces vía correo electrónico al/los involucrados, sin tener respuesta.

Si lo descrito en el punto anterior ocurriese, se debe dejar los antecedentes de la RAM junto con los respaldos de contacto en la carpeta digital y física denominada RAM Innotificables.

7.1.5.5 Formatos autorizados para realizar las notificaciones de las sospechas de Reacciones adversas y su correcto llenado.

La notificación de RAM Manual debe hacerse mediante el Formulario de notificación de Reacciones adversas (forma manual) elaborado por el Instituto de Salud Publica, para tal fin. (*Descargar del siguiente link http://www.ispch.cl/anamed_farmacovigilancia_1/nram o utilizar el siguiente Anexo XIII*)

También puede hacerse en el formulario electrónico para comunicación de sospechas adversa a medicamentos, sistema que se encuentra disponible en el enlace <http://sistemared-ram.ispch.gob.cl/farmacovigilancia/login.aspx> (*Ver Anexo III*)

Los titulares de registro sanitario además pueden realizar la notificación utilizando el formato CIOMS, que generalmente es utilizado para reportes de RAM al extranjero. (*Ver Anexo IV*)

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

Se debe elegir el medio por el cual se notificará la sospecha de RAM. Independiente del formato utilizado, todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas deberán ser realizadas siempre en idioma español.

Con la finalidad que la notificación de sospecha de reacción adversa sea válida, es de importancia que el notificador complete correctamente cada una de las secciones que componen los medios de notificación, por lo tanto:

- Para un correcto llenado del Formulario de Notificación de Sospecha de Reacción Adversa Manual y/o formulario vía sistema Red-RAM, se debe completar considerando la siguiente información entregada para cada ítem a completar:

Datos del paciente

*Identificación del paciente: Indicar iniciales del paciente, o un código identificador que haga trazable al paciente. Recordar que la información es totalmente confidencial.

*Número de Ficha (si aplica): Información necesaria para confirmar datos o hacer seguimiento.

*Edad: Expresar en años. Utilizar (M) si el paciente es menos de 1 año (Ej. 04 M) y días (D), si es menor de un mes (Ej. 15D), en el caso que disponga

*Peso: Expresar en Kg: Esta información es particularmente importante en ancianos, niños y pacientes obesos. Si desconoce el peso exacto, por favor coloque el peso aproximado y entre paréntesis indique (aprox).

*Talla: Expresar en cm. De gran importancia en niños y en el reporte de sospecha de RAM de fármacos Oncológicos

*Unidad/Servicio: Señalar la unidad o servicio en la que el paciente se encontraba al momento de presentar la RAM (si aplica)

*Pueblo indígena declarado: se debe consultar al paciente o al familiar responsable de la siguiente forma: ¿Pertenece usted (el paciente) a algunos de los siguientes pueblos indígenas: Alacalufe o Kawashkar, Atacameño o Lickan Antay, Aimara, Colla, Diaguita, Mapuche, Quechua, Rapa Nui, Yamana o Yagán? Luego de esto debe registrarse la respuesta en el formulario, utilizando el código de 2 dígitos correspondiente, según el siguiente esquema:

- 00: El paciente no pertenece a ningún pueblo originario.
- 01 a 09: El paciente pertenece a alguno de los pueblos originarios listados. El código específico se elige de acuerdo a la tabla de codificación que se encuentra en el formulario de notificación.

Synthon

Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

- 10: El paciente no sabe si pertenece a un pueblo originario que no está incluido en la lista de codificaciones. En este caso debe registrarse en el formulario el pueblo originario al que pertenece, a continuación de la frase “Otro pueblo originario declarado”.
- 12: El paciente no responde
- 13: No es posible preguntar el dato. Este puede ocurrir tanto porque el paciente no está presente al momento de efectuar el reporte como por otras circunstancias.

Fecha Inicio de la RAM

Es importante para la evaluación de causalidad, indique la fecha exacta en la cual se inició la reacción adversa de la siguiente manera DD-MM-AAAA. Si no tiene la fecha exacta puede señalar el mes y el año de ocurrencia de la reacción.

Duración de la RAM

Expresa numéricamente y marque la unidad de tiempo que corresponda; en caso de no conocer el dato, indique “desconocido”.

Descripción de la RAM

Describe detalladamente cuales fueron los signos o síntomas que considere puedan estar relacionados con la administración del medicamento. Describa el evento resumiendo toda la información clínica relevante.

Fármaco(s) Sospechoso (s) y Concomitante(s)

Indicar con una X, en el casillero correspondiente con la letra S= Fármaco Sospechoso y con la letra C= Fármaco Concomitante.

Señale la marca comercial ®; si la desconoce, señale el nombre genérico

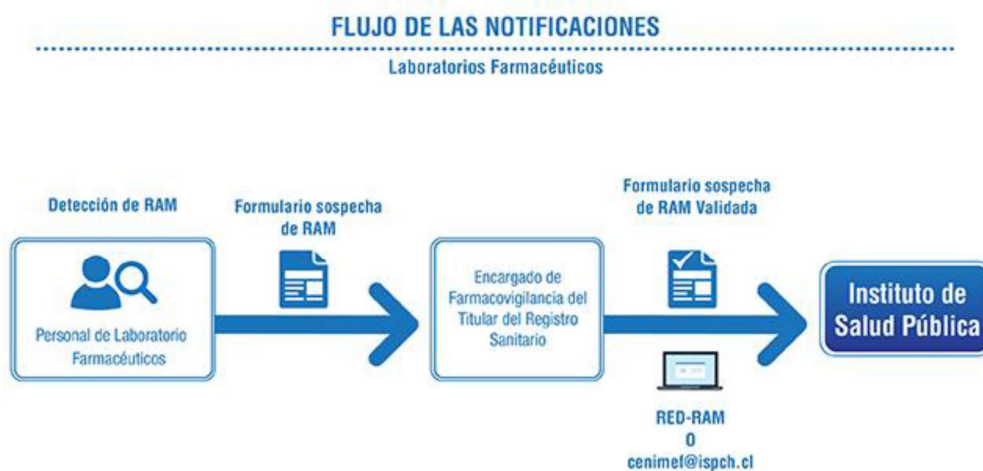
Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

7.1.5.6 Medios disponibles para enviar las notificaciones de sospechas de RAM al Centro Nacional de Farmacovigilancia

Las notificaciones de sospecha de RAM (manuales y/o digitales podrán ser enviadas al ISP mediante (ver Esquema n°1):

- Correo electrónico, enviando Formulario sospecha de RAM como archivo adjunto, al correo electrónico cenimef@ispch.cl (aplica para notificación de RAM manuales)
- A través de oficina de partes mediante formulario sospecha de RAM, a la dirección Avda. Marathon 1000, Ñuñoa, Santiago, dirigido al subdepartamento Farmacovigilancia.
- A través del fax +562 25689669(aplica para notificación de RAM manuales)
- Mediante el Sistema de Notificación en Línea, sistema RED-RAM, se puede notificar a través del formulario electrónico en el sitio web. (aplica para notificación de RAM digitales)



Synthon

Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia



Esquema n°1: Flujo de las Notificaciones de Reacciones Adversas al ISP

7.1.5.7 Notificación de Sospecha de Reacción adversa a otras sites de Synthon.

Las notificaciones de sospecha de reacciones adversas que correspondan a aquellos medicamentos con Licencia Synthon, luego de ser notificadas al ISP por los medios establecidos (*ver punto 7.1.5.*), deberán notificarse al departamento de Farmacovigilancia de Synthon B.V. Holanda en un plazo no mayor de **10 días hábiles** luego de notificada la RAM. Cabe mencionar que este plazo puede ser modificado ante la existencia de un contrato de Farmacovigilancia entre las partes. En caso de esta situación, regirán los tiempos establecidos en el contrato celebrado. Se enviará una copia del reporte enviado a las autoridades vía correo electrónico drug.safety@synthon.nl.

En casos en que Synthon B.V sea notificado por una sospecha de reacción adversa de algunos de los medicamentos que Synthon Chile y/o Synthon Pharma comercializa, se hará envío del reporte de sospecha de reacción adversa mediante formulario internacional estandarizado para el reporte de seguridad CIOMS-I (*Ver Anexo IV*).

En el caso de que el encargado de Farmacovigilancia notifique a Synthon B.V la recepción y notificación de una sospecha de RAM de un producto con licencia Synthon fuera de los plazos establecidos en lo antes expuesto y/o fuera de lo establecido en el contrato de Farmacovigilancia, el encargado deberá reforzar los tiempos establecidos por contrato o bajo este procedimiento.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

7.1.5.8 Notificación de Sospecha de Reacción adversa a otros Proveedores

Para aquellos productos importados cuyos proveedor no corresponda a otra Sities de Synthon, además de ser reportada al Instituto de Salud Pública, se les deberá notificar la sospecha de reacción adversa recibidas para sus productos por los medios establecidos en un plazo no mayor a **10 días hábiles** después de notificada la RAM (*ver punto 7.1.5*). Cabe mencionar que este plazo puede ser modificado ante la existencia de un contrato de Farmacovigilancia entre las partes. En caso de esta situación, regirán los tiempos establecidos en el contrato celebrado.

En el caso de que el encargado de Farmacovigilancia notifique a otros proveedores la recepción y notificación de una sospecha de RAM de un producto con licencia Synthon fuera de los plazos establecidos en lo antes expuesto y/o fuera de lo establecido en el contrato de Farmacovigilancia, el encargado deberá reforzar los tiempos establecidos por contrato o bajo este procedimiento.

7.1.6 Evaluación de notificaciones

Para que las notificaciones de sospechas de reacciones adversas reportadas a Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda puedan influenciar en la seguridad de nuestros medicamentos comercializados, se requiere que éstas sean analizadas por expertos, de manera de supervisar los datos para determinar las tendencias del seguimiento. Cabe mencionar que el sistema de respuesta es más relevante que el sistema de notificación.

Para evaluar las notificaciones reportadas se pueden distinguir los siguientes aspectos:

- **Calidad de la información:** exhaustividad e integridad de los datos entregados a Synthon Chile y/o Synthon Pharma.
- **Codificación:** los nombres de los medicamentos se deben registrar de una forma sistemática, por ejemplo utilizando el Diccionario de Medicamentos de la OMS (WHO Drug Dictionary) que se basa en la nomenclatura DCI/INN y en la Clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) de la OMS y para la codificación de las reacciones adversas se debe utilizar la Terminología de Reacciones Adversas de la OMS, (WHO-ART Adverse Reaction Terminology), u otra terminología aceptada internacionalmente como MedDRA, (Medical Dictionary for Regulatory Activities).
- **Relevancia:** de la detección de nuevas reacciones; se pueden evaluar las siguientes preguntas:
 - * ¿Medicamento nuevo? Los medicamentos comercializados que lleven menos de 5 años en el mercado se consideran normalmente “nuevos medicamentos”

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

* ¿Reacción desconocida? Por ejemplo, que no esté incluida en el folleto paciente del producto. También, es importante saber si la reacción descrita en la literatura, por ejemplo consultar al Centro Internacional de Uppsala si existen antecedentes en otros países.

* ¿Reacción grave? Es la magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en un individuo, pudiéndose calificar leve, moderada o severa.

- **Evaluación de la causalidad o imputación:** Se han desarrollado diferentes aproximaciones para alcanzar una determinación estructurada de la probabilidad de una relación causal entre la exposición al medicamento y los efectos adversos. Estos sistemas se basan principalmente en los siguientes aspectos: la relación temporal entre la administración del medicamento y el acontecimiento, la plausibilidad médica o farmacológica (signos y síntomas, pruebas de laboratorios, hallazgos patológicos, mecanismos) probabilidad o exclusión de otras causas.

Para la evaluación completa de las notificaciones se pueden hacer las siguientes preguntas:

¿Existe una explicación alternativa de la reacción observada?

¿Se administraron otros medicamentos no citados en la notificación?

¿Existe seguridad de que el paciente había tomado el medicamento según las indicaciones?

¿El paciente había tomado anteriormente este medicamento y otro análogo?

¿Cuántos casos han sido notificados de esta nueva reacción al ISP o centro internacional?

En general, los datos que se suelen solicitar son los referentes a posibles enfermedades subyacentes, otros medicamentos tomados por el paciente que pudieran no haber sido mencionados en la notificación original, efectos del mismo medicamento o de otros similares en tomas anteriores y otra información relevante (como dosis, vía de administración, duración del tratamiento, edad). Casi siempre se solicita información adicional cuando las notificaciones describen patologías graves, reacciones adversas previamente desconocida o que hacen referencia a medicamentos de reciente introducción en terapéutica.

Un ítem importante al evaluar en la notificación de sospecha de una reacción adversa, es la “*secuencia temporal cronológica*” que contempla el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción adversa. Se puede considerar lo siguiente:

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

- Administración previa del medicamento y aparición del episodio descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento y el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.
- Administración del medicamento previa a la aparición del episodio descrito pero no totalmente coherente con la farmacología del preparado y/o proceso fisiopatológico; por ejemplo agranulocitosis que aparece después de tres meses de retirada del medicamento.
- No se dispone de suficiente información para determinar la secuencia cronológica o temporal
- Según los datos de la notificación no hay secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción adversa, o bien es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Por ejemplo una neoplasia que se produce a los pocos días de iniciado el tratamiento.

Junto con la evaluación de secuencia temporal entre el inicio de la RAM y el inicio del tratamiento con el medicamento sospechoso, es de importancia evaluar la “relación causalidad o imputabilidad” cuyo objetivo es asociar el medicamento administrado y el evento adverso reportado. Para dicha evaluación, el ISP utiliza el método de causalidad establecido por la OMS, conocido como el “Método de Causalidad de la OMS”, en el se aplica algoritmo de Naranjo y colaboradores (*Ver Anexo 6*). Este consiste en una escala de probabilidad que contempla la secuencia temporal entre el/los medicamentos sospechosos y la aparición de cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad (teniendo en consideración la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento), el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la re administración o re exposición al medicamentos sospechoso y la posible existencias de causas alternativas. También contempla la existencia de información adicional a partir de exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas. Tiene la ventaja de ser internacionalmente aceptado y fácil de usar. En *Anexo VI* se encuentra el algoritmo Naranjo.

En relación al algoritmo de Naranjo las sospechas de reacciones adversas quedan clasificadas en las siguientes cuatro categorías de causalidad, las cuales son descritas por el Centro de Monitoreo de Uppsala:

- 1- **Definitiva:** Un acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente ni por otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento (retirada) debe ser

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.

- 2- **Probable:** un acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable respecto a la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente o a otros medicamentos o sustancias, y que al retirar el medicamento se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.
- 3- **Posible:** acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en cuanto a la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- 4- **Improbable:** acontecimiento clínico, incluso alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias.
- 5- **Condicional /no clasificada:** acontecimiento clínico, incluso alteraciones en la pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- 6- **No evaluable/inclasificable:** una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada porque la información es insuficiente o contradictoria y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

También se debe evaluar la “gravedad de las reacciones adversas” notificadas a Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda. Para ello, se deben clasificar en estas 4 categorías:

- 1- **Letales o fatales:** contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente
- 2- **Graves:** la reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización.
- 3- **Moderadas:** la reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, o ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

- 4- **Leves:** con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita tratamiento, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización.

La valoración de la gravedad requiere un estudio individualizado de cada notificación, de la duración y de la intensidad de la reacción.

Además de Evaluar la gravedad de la sospecha de RAM notificada, se debe clasificar el tipo de RAM notificada. En la Norma técnica N° 140 se menciona que los tipos de RAM pueden ser:

- **Tipo A:** estas corresponde a reacciones del fármaco. Se deben a efectos farmacológicos (aumentados); son relativamente frecuentes (>1%), dosis dependientes, pueden prevenirse y se pueden reproducir en formar experimental. Se previenen usando dosis más apropiadas para paciente individual.
- **Tipo B:** Corresponden a reacciones del paciente. No guardan relación con los efectos farmacológicos. Son raras, poco frecuentes, suceden en una baja proporción de los pacientes (<1%), no están relacionadas con la dosis, son impredecibles, pueden ser graves y a veces mortales, su causalidad es incierta. Pueden aludir a reacciones inmunológicas o no inmunológicas y no se pueden prevenir, salvo en lo relativos a la exposición al riesgo.
- **Tipo C:** Corresponde a situaciones en las que la utilización de un medicamento aumenta la frecuencia de una enfermedad “espontanea”, a menudo por razones desconocidas. Estos efectos pueden ser graves y frecuentes, pueden estar relacionadas con efectos prolongados, no hay secuencia temporal sugerente y puede ser difícil probar la asociación con el fármaco, su mecanismo es desconocido y son difícil de detectar como casos individuales.
- **Otro tipo:** Corresponden a aquellas cuyo mecanismo no permite clasificarlas en los tipos anteriores; entre ellas, de aparición retardada, falta de eficacia y RAM por suspensión de medicamento.

Los resultados de los parámetros evaluados antes mencionados, deberán ser ingresados en la base de datos de las notificaciones de sospecha de reacciones adversa (*Ver Anexo II*) Además cada evaluación realizada quedará en la carpeta del producto correspondiente.

En el caso de que el encargado de Farmacovigilancia cometa un error humano en cuanto a la evaluación de sospecha de RAM o en la clasificación de causalidad debido a que los antecedentes dados en la RAM son erróneos y/o insuficientes o por falta de bibliografía que respalde el efecto adverso, el encargado de Farmacovigilancia deberá cumplir con las capacitaciones anuales en temas de

Farmacovigilancia y junto con ello, éste deberá solicitar información a la autoridad sanitaria por medio de la plataforma de infomedicamentos@ispch.cl con la finalidad de respaldar que la RAM sea asociada al uso del medicamento en cuestión.

7.1.6.1 Tratamiento Reporte de Falta de Eficacia Como RAMS.

También se denomina como fallo terapéutico o falta de eficacia. Ambos son términos que se han incorporado en la Terminología de Reacciones Adversas de la OMS (WHO-ART), como en el diccionario Médico de Terminología para Actividades Regulatorias (MedDRA). Las dos referencias relacionan el fallo terapéutico con una serie de sinónimos, entre los que se destacan: ineficacia, ineffectividad, respuesta terapéutica disminuida, entre otros. Cualquiera sea su sinónimo corresponde a la ausencia de respuesta terapéutica que podría estar relacionado causalmente bien a una dosis prescrita baja, al no cumplimiento de las condiciones de prescripción, a la reducción de dosis del fármaco, interrupción, interacción o supervisión inadecuada de la terapéutica. Para dilucidar la razón de la falta de eficacia se debe evaluar las posibles causas que generan este evento.

Evaluación de causas que se relacionan a la falta de eficacia de un medicamento (*ver esquema n°2 Causas a considerar ante un Fallo terapéutico*)

a) Uso del medicamento

- Tratamiento se ajusta a diagnóstico
- Ajuste de dosis: según edad, modificación del medicamento o ajuste por tiempo de tratamiento
- Paciente toma el medicamento en horario adecuado y en las dosis (adherencia)
- Paciente toma el medicamento considerando hábitos y alimentos que consume
- Almacenamiento se realiza en condiciones adecuadas de temperatura y humedad.

b) Interacciones

- Fármaco-fármaco
- Fármaco-alimento
- Fármaco-producto natural

c) Paciente presenta alguna condición clínica que altere la farmacocinética del medicamento?

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

- Otros diagnósticos incluyendo enfermedad hepática o renal, desnutrición, obesidad, presencia de masas o alteraciones en tracto, síndrome de mala absorción, entre otras.
- d) Paciente es refractario a la terapia: Evaluar si presente Resistencia o tolerancia al medicamento.
- e) Existe algún problema biofarmacéutico?
- Si las anteriores explicaciones se han descartado solicitar análisis de calidad (disolución, valoración e identificación , pruebas farmacopéicas)

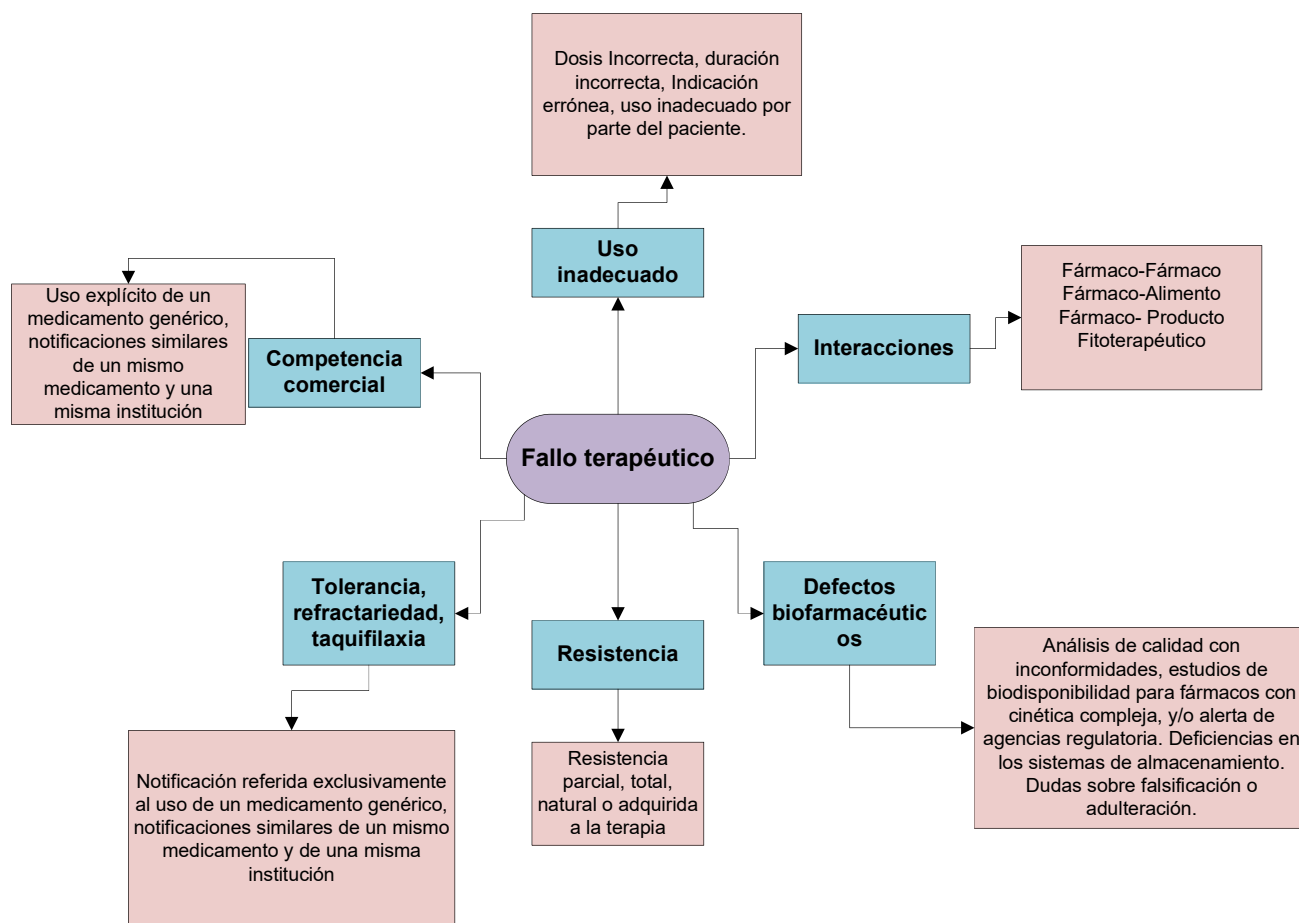
El reporte de ineffectividad terapéutica puede contribuir a identificar defectos farmacéuticos. Sin embargo, deberá evitarse que los problemas de calidad de los medicamentos se conviertan en el objetivo principal de un programa de farmacovigilancia, dado que no es el método más adecuado y eficiente para hacerlo. Existen otros métodos como los sistemas de muestreo de medicamentos en el mercado y la verificación permanente del cumplimiento de las buenas prácticas para establecer problemas de calidad de medicamentos.

Ante una posible notificación de falla terapéutica, las agencias reguladoras recomiendan que los fallos terapéuticos se deben reconocer como un evento notificable al Sistema de Farmacovigilancia, evitar realizar análisis exclusivo a problemas de calidad y reconocer los múltiples factores que puedan explicar su aparición y utilizar herramientas de evaluación de las notificaciones de fallo terapéutico, que descarten en primera instancia problemas asociados al uso, condiciones clínicas del paciente, problemas en el diagnóstico, entre otras variables. Por lo tanto, se debe realizar análisis de calidad solo en el caso de la existencia de una duda razonable, es decir, si se sospecha que el evento adverso notificado corresponde a un problema de la calidad del producto. Esto será investigado por el departamento de Aseguramiento de la calidad. Si se levanta un reclamo por este último punto deberá proceder según indica el procedimiento de recepción y seguimiento de reclamos, SOP.CL01.QA.048.

Cuando se presenta la notificación de un fallo terapéutico es importante considerar los siguientes factores que pueden estar involucradas en la generación de la RAM: 1) factores relacionados con el medicamento; 2) Factores relacionados con el paciente; 3) Factores relacionados con el uso de medicamento. El fallo terapéutico puede tener un origen multicausal, por lo que se debe realizar una evaluación sistemática en los diferentes factores mencionados. Luego de evaluar estos factores, se determinará causalidad de la RAM y se notificará al ISP mediante el formulario de Notificación de sospecha de reacciones adversas, o mediante Sistema RED-RAM. Cabe mencionar que cualquiera sea el medio utilizado, se deberá adjuntar la evaluación realizada con el algoritmo y grado de causalidad observado. El responsable de lo antes mencionado corresponderá al Encargado de Farmacovigilancia de Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda.

Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

Synthon



Esquema n°2: Causas a considerar ante un fallo terapéutico.

7.1.7 Seguimiento de casos notificados

El seguimiento de los casos notificados los realizará el encargado de Farmacovigilancia de Synthon Chile y/o Synthon Pharma, el cual generará reportes de seguimiento de los casos que han sido notificados cuando del seguimiento se obtenga información nueva, relevante y que complemente lo notificado. En el caso de que del proceso de seguimiento no se obtenga mayor información y/o el seguimiento no sea exitoso (falla en el contacto con los involucrados) no se generará dicho reporte.

La información obtenida para realizar el seguimiento se obtendrá en primera instancia de cada paciente que presente una sospecha de reacción adversa de alguno de nuestros medicamentos, siempre resguardando la confidencialidad de la información. Además de considerar la notificación inicial reportada se deberá realizar una revisión bibliográfica en bases de datos fidedignas que nos

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

otorguen información histórica acerca de la reacción adversa generada. De esta forma, además de reportar la sospecha de notificación adversa, se deberá evaluar el grado de causalidad, el tipo de RAM y la investigación del porqué se generaron. Por lo tanto a contar de la recepción de la notificación de RAM, se realizarán 3 intentos de seguimientos con finalidad de obtener la mayor cantidad de información posible, para complementar la notificación de RAM.

Los seguimientos realizados quedarán en la carpeta digital del producto afectado que se encuentran en la carpeta de Farmacovigilancia contenida en el Área Regulatoria y en la base de datos creada para registrar los seguimientos realizados. Además se contará con una copia en papel, la cual será archivada en el historial del producto. La actualización de la carpeta física es responsabilidad del área regulatoria de Laboratorios Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda, cuyo responsable es el encargado de Farmacovigilancia.

7.1.7.1 Notificación de Seguimiento de Casos reportados al ISP

Los seguimientos de las reacciones adversas (de productos locales o importados comercializados en Chile) se realizaran Vía Formulario de reporte de Sospecha de RAM o mediante el sistema Red-RAM cuando las notificaciones de RAM iniciales se han gestionado por esta vía

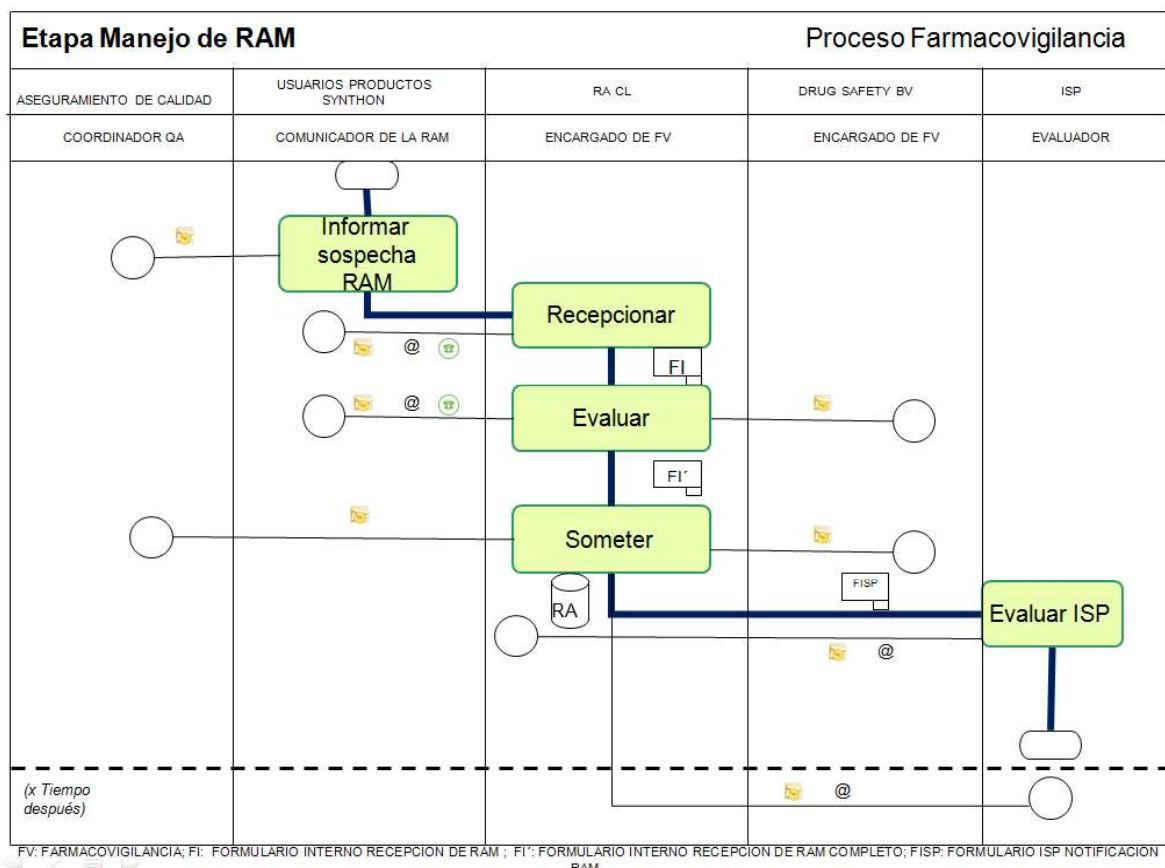
Aquellas notificaciones enviadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia, deben describir en el apartado de descripción de la RAM, la fecha de reporte inicial. Adicionalmente deberá marcar con una "X", la casilla correspondiente a "seguimiento" en el formato de notificación, en la sección de datos del informador. De preferencia enviarlas siempre en correo aparte de las notificaciones iniciales, describiendo en el nombre del mensaje que se trata de seguimiento.

Cabe mencionar que el seguimiento se realizará por persona afectada y se dará término una vez que finalice la sospecha de RAM.

Bajo el siguiente esquema se resume el flujo de trabajo que se realiza en nuestro sistema de Farmacovigilancia, el cual muestra de forma general los actores involucrados en cada etapa del proceso notificación de una RAM recepcionada:

Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

Synthon



7.1.8 Seguridad de Medicamentos

Existe la necesidad de evaluar de manera continua por parte de Laboratorios Synthon Chile y/o Synthon Pharma el perfil de seguridad de sus medicamentos, ya que luego que un producto es aprobado por la autoridad sanitaria, no es suficiente para predecir lo que pasará en la práctica clínica habitual en cuanto a la aparición de Reacciones adversas (RAM) poco frecuentes o de lento desarrollo, que son más factibles de detectar en las etapas posteriores a la comercialización. Es por esto que Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda se acoge a las exigencias explícitas de la Norma Técnica n° 140 donde se solicita la elaboración y posterior envío al Instituto de Salud Pública de Informes Periódicos de seguridad (IPS) y Planes de Manejo de Riesgos (PMR) de los medicamentos que la Agencia reguladora determine, realizar continuamente una evaluación beneficio-riesgo de todos sus productos, y comunicar al ISP oportunamente los cambios en el perfil de seguridad de los medicamentos que como Laboratorio hemos registrados.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

7.1.9 Plan de manejo de Riesgos

El Plan de Manejo de Riesgos (PMR) es un documento elaborado TRS, cuyo objetivo es especificar los riesgos relevantes de un medicamento y junto con ello establecer un plan para la realización de las actividades de Farmacovigilancia necesarias a fin de identificarlos, caracterizarlos, cuantificarlos, y de ser necesario, someterlos a un programa específico de prevención o minimización de dichos riesgos. Lo antes dicho, será solicitado por el Instituto de Salud Pública, en casos calificados y mediante resolución fundada, planes de manejo de riesgos a productos correspondientes a moléculas introducidas por primera vez en el mercado, productos Biotecnológicos y productos similares a productos innovadores que ya cuenten con estos PMR.

En cuanto a la periodicidad de la elaboración de Plan de manejo de riesgos Laboratorios Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda. El ISP estipula que la presentación de los PMR debe hacerse en un periodo no mayor a 60 días calendario (días corridos) después de la fecha de la resolución que exija la presentación de PMR.

Según la Norma técnica N°140 bajo artículo 12 en su letra a y b, se declara que el ISP en casos calificados y mediante resolución fundada, solicitará planes de manejo de riesgo, a productos correspondientes a moléculas introducidas por primera vez en el mercado, productos biotecnológicos y productos similares a productos innovadores que ya cuenten con planes de manejo de riesgos. En estos casos, el solicitante o titular del registro sanitario deberá proponer un plan de manejo de riesgos, el que podrá ser aceptado o devuelto para su modificación.

7.1.9.1 Elaboración de Plan de Manejo de Riesgos

El encargado de Farmacovigilancia de Laboratorios Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda será el responsable de elaborar e enviar al Instituto de Salud Pública los PMR de los productos que la autoridad sanitaria exija.

Bajo el *Form.CL01.52681* se genera un levantamiento de todos los productos registrados por Synthon Chile y/o Synthon Pharma Synthon Chile y/o Synthon Pharma que tienen el requerimiento de presentar PMR y sus fechas de presentación ante la agencia reguladora. Este formulario deberá ser actualizado por el Encargado de Farmacovigilancia de Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda cada vez que la autoridad Sanitaria solicite PMR a nuestros productos o que el PMR forme parte del dossier, es decir sea solicitado como requisito en proceso de solicitud de registro sanitario. Synthon Chile y/o Synthon Pharma. La autoridad Sanitaria ha puesto a disposición Instructivos de Farmacovigilancia para la correcta elaboración de Planes de Manejo de Riesgos (Resolución exenta

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

RW N°3496) facilitando la elaboración de estos documentos, orientando acerca de la información que ellos deben contener y el formato que deberá usarse para su envío al ISP.

Dentro de este Plan de manejos de Riesgo existe una sección de Medidas para minimizar el riesgo. En esta sección es importante mencionar que Laboratorios Synthon Chile y/o Synthon Pharma puede trabajar con servicios externos con la finalidad de generar actividades que nos permitan minimizar el riesgo del medicamento que se está comercializando. Como ejemplo, generar Trípticos advirtiendo efectos adversos mencionadas condiciones de administración para evitar efectos no deseados, entre otros. Para la correcta elaboración de Planes de Manejo de Riesgo Ver Instructivo de trabajo Elaboración de Planes de Manejo de Riesgos (WI.CL01.55732).

7.1.9.2 Efectividad de medidas de minimización de riesgo

Luego de confeccionar, hacer envío de PMR al Instituto de Salud Publica y ejecutar sus acciones, se debe realizar un informe que contemple un periodo de evaluación de 12 meses luego de notificado el plan al ISP, donde se debe evaluar la efectividad de las medidas contempladas en el Plan de Manejo de Riesgos. Lo anterior se realizará anualmente.

Este informe debe ser notificado al ISP mediante una carta enviada a oficina de partes con destino al Departamento de Farmacovigilancia o vía correo electrónico a cenimef@ispch.cl agregando en el asunto del correo: Informe de Efectividad de medidas de minimización de riesgo.

7.1.10 Informes periódicos de Seguridad

El Informe Periódico de Seguridad es un documento preparado por el Encargado de Farmacovigilancia de Laboratorios Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda que tiene como finalidad actualizar la información de seguridad de un medicamento y que, entre otros elementos, contiene información de las sospechas de reacciones adversas de las que Laboratorios Synthon haya tenido conocimiento en el periodo de referencia, así como una evaluación científica actualizada del balance beneficio-riesgo del medicamento. Según la Norma Técnica 140, este requerimiento debe exigirse como mínimo para los nuevos productos innovadores (entendiéndose que esto también será aplicable para sus similares), atendida la necesidad de fortalecer los datos de seguridad de los mismos.

En cuanto a la periodicidad de los informes de Seguridad Laboratorios Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda deberá presentar dichos reportes acorde a lo estipulado por el ISP, el cual indica que estos deberán ser enviados 90 días calendario después de la fecha de cierre de los datos del informe

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

anterior. Según Norma técnica N°140 bajo artículo 11 en su letra e, declara que el ISP en casos calificados y mediante resolución fundada, establecerá la periodicidad de presentación de los informes periódicos de seguridad y los productos a los cuales les aplicará esta exigencia. El ISP indica que la presentación de IPS deberán ser enviados 90 días calendario después de la fecha de cierre de los datos del informe anterior. La frecuencia del reporte se determinará de acuerdo a la fecha de la primera autorización concedida a cualquier compañía farmacéutica en cualquier país, de acuerdo al siguiente esquema: durante los dos primeros años de comercialización, el informe deberá presentarse cada seis meses, durante los próximos tres años, anualmente, y posteriormente, cada cinco años. Los IPS deberán ser enviados dentro de 90 días hábiles luego de la fecha de cierre de los datos del informe anterior. Por ejemplo:

Si la IBD de mi producto es: **27-06-2012** y el inicio de comercialización de nuestro producto que contiene el activo al cual se le exige el IPS fue **30-08-2016**; y considerando lo mencionado en el párrafo anterior, el periodo de presentación se calcula de la siguiente forma:

	Periodo	N°IPS	Desde	Hasta
Periodo de Cubre	semestral	1	27/06/2012	26/12/2012
	semestral	2	27/12/2012	26/06/2013
	semestral	3	27/06/2013	26/12/2013
	semestral	4	27/12/2013	26/06/2014
	anual	5	27/06/2014	26/06/2015
	anual	6	27/06/2015	26/06/2016
	anual	7	27/06/2016	26/06/2017
	quinquenal	8	27/06/2017	26/06/2022

Tabla N°1: Cálculo fecha de presentación IPS

Es decir, con la fecha IBD y considerando las reglas mencionadas (primeros dos años= cada 6 meses IPS; 3 años siguientes= cada anualmente; posteriormente= cada 5 años), se debe evaluar en qué periodo de la tabla N°1 está contenida la fecha de inicio de comercialización, en este ejemplo la fecha es 30-08-2016. Por lo tanto, el periodo considerado para la presentación del reporte IPS cae en el IPS N°7, por lo tanto la presentación debe ser anual. La fecha de cierre de datos corresponde al 26-06-2017, entonces la fecha tope para la presentación del IPS es 90 días hábiles después de esta fecha.

La exigencia de IPS para aquellos productos innovadores, se dispondrá para ellos, en la resolución que conceda el respectivo registro sanitario, la periodicidad de presentación de los informes periódicos de seguridad, en el siguiente esquema: durante los primeros dos años, cada 6 meses como máximo;

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

durante los siguientes 3 años, en forma anual como máximo; de ahí en adelante, cada 5 años como máximo.

7.1.10.1 Elaboración de Informes periódicos de Seguridad

El Responsable y/o encargado de Farmacovigilancia de Laboratorios Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda, deberá recopilar, evaluar y presentar la información de seguridad en forma estandarizada al Subdepartamento de Farmacovigilancia (SDFV). Debe elaborar un único IPS para todos los productos farmacéuticos que contengan el mismo principio activo, que incluya información de todas las indicaciones aprobadas, vías de administración, formas farmacéuticas y regímenes de dosificación, independiente de si están autorizadas bajo diferentes nombres comerciales.

Cabe mencionar que para la elaboración de los IPS deben ser consideradas las sospechas de reacciones adversas. Los IPS deberán incluir información de seguridad relevante generada a partir de las notificaciones espontaneas, reportes de falta de eficacia, dependencia, abuso, mal uso o errores de medicación, especialmente aquellas graves o inesperadas o que hayan experimentado un incremento en frecuencia, incluyendo tanto información nacional como internacional (Resolución exenta RW N°2741)

Bajo el *Form.CL01.52681* se genera un levantamiento de todos los productos comercializados Synthon Chile y/o Synthon Pharma que tienen el requerimiento de presentar IPS y sus fechas de presentación (calculada) ante la agencia reguladora. Este formulario deberá ser actualizado por el Encargado de Farmacovigilancia de Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda cada vez que la autoridad Sanitaria solicite IPS o que Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda registre nuevos productos a los que se les exija la elaboración de IPS.

La frecuencia del reporte se determinará de acuerdo a la fecha de la primera autorización concedida (IBD) a cualquier compañía farmacéutica en cualquier país, de acuerdo al siguiente esquema: durante los primeros dos años de comercialización el informe deberá presentarse cada seis meses, durante los próximos tres años anualmente y posteriormente, cada cinco años (lo anterior forma parte del form.CL01. Los IPS deberán ser enviados dentro de los 90 días luego de la fecha de cierre de los datos del informe anterior.

Para la correcta elaboración de IPS ver el Instructivo de Trabajo Elaboración Informes Periódicos de Seguridad (WI.CL01.55735).

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

7.1.11 Modificaciones Perfil de seguridad de los medicamentos

Bajo el artículo n°13 letras a y b de la norma técnica n°140 sobre el sistema nacional de Farmacovigilancia de productos farmacéuticos de uso humano se menciona acerca de la “Seguridad de los Medicamentos” que:

- El ISP, luego de realizar una evaluación de los datos de Farmacovigilancia nacional o internacional, considere necesario por razones de seguridad en salud pública, modificar en el registro sanitario de un medicamento su condición de venta, rotulado gráfico, folleto médico y/o folleto paciente o se proceda con la suspensión o revocación de la autorización del registro sanitario respectivo.

Luego que el encargado de Farmacovigilancia de Synthon Chile y/o Synthon Pharma tome conocimiento acerca de una información de seguridad mediante algún medio de comunicación del ISP (notas informativas, publicación en el diario oficial, envío de correo electrónico y/o envío de Resolución en papel) o a través de una publicación en el diario oficial que involucre la modificación en algún aspecto del registro sanitario de alguno de nuestros medicamentos, es responsabilidad del Encargado de Farmacovigilancia informar al director Técnico de Synthon Chile y/o Synthon Pharma para que en conjunto se tomen las medidas necesarias para dar cumplimiento a lo solicitado por la autoridad. En el caso que la alerta sugiera una modificación en los artes del producto (modificación de folleto paciente, profesional, etiquetado y estuche), el encargado de Farmacovigilancia se contactará con el área regulatoria de la compañía quien se responsabilizará de solicitar al diseñador gráfico de Synthon Chile y/o Synthon Pharma, realizar las modificaciones necesarias a los artes del producto. Posteriormente, el Encargado de Farmacovigilancia deberá solicitar agotamiento de stock al ISP si aplica, y además, cuando las modificaciones descritas en este párrafo sean implementadas (folleto paciente, folleto profesional, cambio en información etiqueta, etc.), el encargado de Farmacovigilancia deberá dar aviso de dicha implementación al ISP, mediante carta.

En el caso de que la información dada por la autoridad indique suspender o revocar la autorización de registro sanitario por alguna alerta de seguridad, el encargado de Farmacovigilancia de Synthon Chile y/o Synthon Pharma informará dicha comunicación al Director Técnico, para que se solicite la suspensión y/o cancelación del registro sanitario. Una vez realizada esta gestión, el encargado de Farmacovigilancia notificará al ISP mediante carta dicha implementación.

En el caso de que el Encargado de Farmacovigilancia no tome conocimiento del requerimiento de la autoridad sanitaria y/o tome conocimiento de los requerimientos pero de forma tardía retrasando el cumplimiento de la autoridad, éste deberá estar alerta a toda información que se publique y además, debe ejecutar revisiones periódicas de las notas informativas publicadas en la sección de

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública con la finalidad de estar siempre en estado de alerta ante las modificaciones dadas por la autoridad sanitaria. En la situación de que el requerimiento de la autoridad es de gran magnitud y el periodo de implementación dado por ellos es insuficiente, el encargado de Farmacovigilancia deberá solicitar al ISP prorroga para dar cumplimiento a todos los requerimientos.

Si el encargado de Farmacovigilancia toma conocimiento del requerimiento de la autoridad y comete errores al evaluar el alcance del requerimiento y/o comete errores en la preparación de la documentación que se necesita para dar cumplimiento a la solicitud del ISP, éste deberá cumplir con las capacitaciones anuales y trabajar de acuerdo al presente Procedimiento, con la finalidad de mitigar y disminuir este tipo de errores.

Synthon Chile y/o Synthon Pharma. Cabe mencionar que cada vez que el Instituto de Salud Pública emita un comunicado ya sea solicitando información respecto a un medicamento en particular o entregue una alerta temprana de seguridad de algunos de los activos que Synthon Chile y/o Synthon Pharma comercializa, el encargado de Farmacovigilancia deberá entregar de forma expedita dicha información. Todo lo antes mencionado, deberá ser respaldado en su carpeta digital respectiva.

7.1.11.1 Medidas a tomar respecto a la seguridad de un medicamento

Como se menciona en el punto 7.1.8 del presente procedimiento, si a raíz de una alerta de seguridad de medicamentos emitida por el ISP es necesaria una modificación en el registro sanitario como cambio de condición de venta, modificación en los folletos, etc. éstas se deben realizar en los plazos establecidos por dicha entidad (ISP).

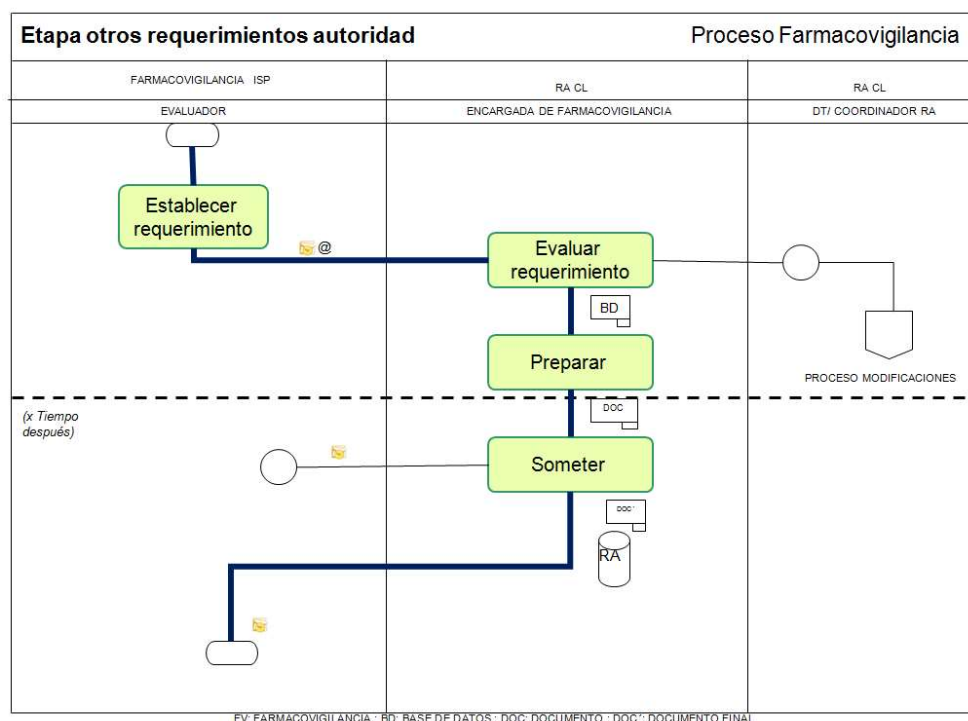
En el caso que durante la búsqueda de literatura científica y/o revisión de las autoridades sanitarias extranjeras (EMA, FDA, AEMPS, etc.) se detecte una alerta de seguridad que se relacione con algunos de nuestros medicamentos, el encargado de Farmacovigilancia informará al Director Técnico dicho hallazgo, y en conjunto evaluarán los cambios que se deberán implementar en el registro sanitario o en los anexos asociados a él. El encargado de Farmacovigilancia notificará dicho hallazgo, el plan de acción y las implementaciones que Synthon Chile y/o Synthon Pharma tomó o tomará al respecto al ISP mediante carta.

Todas las modificaciones que se decidan ejecutar el Encargado de Farmacovigilancia perteneciente al departamento de Asuntos regulatorios de Synthon Chile y/o Synthon Pharma gestionará dichos cambios, según y cómo se indica en el procedimiento operativo estándar de modificaciones al registro sanitario código SOP.CL01.52682.

Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

Los puntos antes descritos corresponden a requerimientos que la autoridad sanitaria solicita en relación a temas de Farmacovigilancia. Bajo la siguiente imagen se muestra un resumen del proceso de “otros Requerimientos de la Autoridad Sanitaria en términos de Farmacovigilancia” y los actores que participan en este workflow:



7.1.12 Evaluación riesgo/beneficio de los medicamentos

Es importante realizar análisis de riesgo /beneficio de los medicamentos que Synthon Chile y/o Synthon Pharma comercializa, ya que además de considerar los datos sobre el riesgo del medicamento, debe considerarse su beneficio potencial. En definitiva, se debe procurar establecer si la relación beneficio-riesgo del medicamento sigue siendo favorable.

Resulta difícil cuantificar esta relación, debido a que el beneficio y riesgo no suelen expresarse en las mismas unidades, por ejemplo, muertes prevenidas por el tratamiento versus muertes inducidas por

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

reacciones adversas. También, dificulta que no exista una definición clara respecto al límite que separaría lo aceptable de lo inaceptable, fuera del ámbito de cada individuo.

La evaluación de la relación beneficio/riesgo es un proceso que requiere datos, a los que hay que añadir un elemento de valor. Las relacionadas con la cuantificación y evaluación del riesgo/beneficio:

- Revisión sistemática de la literatura científica y de cualquier otra información sobre reacciones adversas a medicamentos y sobre los principios activos motivo de las notificaciones. Algunas de las revistas y/o páginas de literatura científica extranjera a consultar se detallan en la siguiente tabla. La revisión de cada fuente de información se realizará siguiendo el orden tabulado. Cabe mencionar que el orden de revisión no es estricto, por lo que el encargado de Farmacovigilancia podrá elegir a que fuentes de información le da prioridad de revisión. Lo anterior dependerá tanto del activo que se evalúe y/o de la información que se requiera evaluar. Por lo tanto, el encargado de Farmacovigilancia podrá revisar todas las fuentes o algunas de éstas según se estime conveniente. Esta actividad se realizará semestralmente comenzando con los productos más críticos (lo anterior se determinará mediante una matriz de criticidad, dando prioridad a los productos que tengan mayor ponderación, seguido de los que tengan menor puntuación. *Ver Anexo XIV*)

Nombre revista/plataforma	Página Web
The new England Journal of Medicine	https://www.nejm.org/
National Guideline Clearinghouse	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK16710/
Pubmed	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
Micromedex	http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch
Jama Network	https://jamanetwork.com/journals/jama
Institute for Clinical System Improvement	http://www.icsi.org
National Guideline Clearinghouse	https://www.ahrq.gov/gam/index.html
Canadian Medical Association	https://www.cma.ca/en/Pages/cma_default.aspx
E-guidelines	https://www.guidelines.co.uk/
National institute for Health and care Excellence	https://www.nice.org.uk/
National Library for Health Guidelines Finder	www.library.nhs.uk/guidelinesFinder
TripDatabase	https://www.tripdatabase.com/
Clinical Evidence	https://bestpractice.bmj.com/info/evidence-information/
U.s National Library of medicine	https://www.nlm.nih.gov/research/umls/index.htm
Canadian Medical Association journal	http://www.cmaj.ca/
Uppsala Monitoring Centre	https://www.who-umc.org/

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

ICH	http://www.ich.org
The Cochrane Library	http://www.cochranelibrary.com/
up to date	https://www.uptodate.com/home
British Medical Journal Student	http://student.bmj.com/student/student-bmj.html
Elsevier	http://www.elsevier.es/es
Lancet	https://www.thelancet.com/

Algunas de las revistas y/o páginas de literatura científica Chilena a consultar se detallan en la siguiente tabla. . La revisión de cada fuente de información se realizará siguiendo el orden tabulado. Cabe mencionar que el orden de revisión no es estricto, por lo que el encargado de Farmacovigilancia podrá elegir a que fuentes de información le da prioridad de revisión. Lo anterior dependerá tanto del activo que se evalúe y/o de la información que se requiera evaluar. Por lo tanto, el encargado de Farmacovigilancia podrá revisar todas las fuentes o algunas de éstas según se estime conveniente. Esta actividad se realizará semestralmente comenzando con los productos más críticos ((lo anterior se determinará mediante una matriz de criticidad, dando prioridad a los productos que tengan mayor ponderación, seguido de los que tengan menor puntuación. *Ver Anexo XIV*)

Nombre revista/plataforma	Página Web
Sociedad Chilena de infectología	http://www.sochinf.cl/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=132&Itemid=1189&switch_to_desktop_ui=1
Revista Chile de Pediatría	http://www.revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped
Sociedad Chilena de Psicología Clínica	http://www.scpc.cl/category/revista-electronica/
Revista Chilena de la Epilepsia	http://www.revistachilenadeepilepsia.cl/
Biblioteca de la clínica las condes	http://www.clinicalascondes.com/area-academica/biblioteca.htm
Revista Chilena de Dermatología	http://www.sochiderm.org/web/lib.php
Revista Chilena de Reumatología	http://www.sochire.cl/revista-listado.php
Scielo Chile (Scientific Electronic Library Online)	https://scielo.conicyt.cl/
Revista médica de Chile	http://www.revistamedicadechile.cl/ojs/index.php/rmedica

- Revisión de las principales agencias reguladoras del mundo en búsqueda de notas de seguridad, retiros de producto, etc. Que apliquen a los productos que Synthon Chile y/o

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

Synthon Pharma Comercializa. Las agencias reguladoras a consultar se detallan en la siguiente tabla. La revisión de cada fuente de información se realizará siguiendo el orden tabulado. Cabe mencionar que el orden de revisión no es estricto, por lo que el encargado de Farmacovigilancia podrá elegir a que fuentes de información le da prioridad de revisión. Lo anterior dependerá tanto del activo que se evalúe y/o de la información que se requiera evaluar. Por lo tanto, el encargado de Farmacovigilancia podrá revisar todas las fuentes o algunas de éstas según se estime conveniente. Esta actividad se realizará de forma semestral por el encargado de Farmacovigilancia, comenzando con aquellos productos más críticos (lo anterior se determinará mediante una matriz de criticidad, dando prioridad a los productos que tengan mayor ponderación, seguido de los que tengan menor puntuación. *Ver Anexo XIV*)

Agencias reguladoras a consultar	
País	Agencia Reguladora
Europa	Agencia europea de medicamentos (EMA)
España	Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS)
Estados Unidos	Food and Drug Administration (FDA)
Canadá	Health Canada
Colombia	Instituto nacional de Vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA)
Brasil	Agencia nacional de vigilancia Sanitaria (ANVISA)
Argentina	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y tecnología Medica (ANMAT)
México	Comisión Federal para la protección contra riesgos Sanitarios (COFEPRIS)
Alemania	Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos.
Bélgica	Agencia Federal de Medicamentos y Productos Sanitarios
Suiza	Agencia de Productos Terapéuticos.

Cada hallazgo encontrado ya sea en la literatura científica y/o en las agencias reguladoras consultadas, se deberá respaldar en la carpeta de “evaluación Riesgo/beneficio”. Estos hallazgos serán evaluados por el encargado de Farmacovigilancia con la finalidad de que se evalúe y determine si el beneficio del producto es mayor al riesgo (según lo encontrado). Cada pesquisa encontrada y plan de acción a considerar para ella, deberá ser informado al ISP carta oficial enviada mediante Oficina de Gestión de trámites del ISP o vía correo electrónico a cenimef@ispch.cl.

La revisión y/o Levantamiento de la información tendrá una frecuencia semestral. Todo hallazgo se debe respaldar en su carpeta digital correspondiente. El resultado de la evaluación de riesgo y beneficio deberá ser informado al Director Técnico.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

Los resultados de la evaluación de riesgo/beneficio deberán ser informados por el encargado de Farmacovigilancia de Synthon Chile y/o Synthon Pharma al Departamento de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública mediante carta oficial enviada mediante Oficina de Gestión de trámites del ISP o vía correo electrónico a cenimef@ispch.cl.

Luego de generar esta evaluación se deberá completar el *Form.CI01.52682* para llevar un control de las evaluaciones realizadas.

7.2 Farmacovigilancia Relacionada a Dispositivos Médicos: Tecnovigilancia

7.2.1 Que es la Tecnovigilancia

La tecnovigilancia corresponde a un conjunto de actividades cuyo objetivo es la prevención, detección, investigación y difusión oportuna de información sobre eventos adversos con dispositivos médicos durante su uso, que pueden generar algún daño al usuario, al operador o al medio ambiente que lo rodea.

La vigilancia se realiza en conjunto con el ISP, los profesionales de los centros hospitalarios, los fabricantes, los importadores, los distribuidores, los pacientes y el público en general. Con la información entregada por todos estos actores, es posible detectar los riesgos que son inherentes al uso de los Dispositivos Médicos durante la comercialización, establecer las medidas correctivas a aplicar y estandarizar los tiempos de notificación dependiendo de la gravedad del evento.

La tecnovigilancia se aplica a todos los Dispositivos Médicos del mercado que se importan o fabrican en el país con el propósito de recopilar y evaluar la información recibida de ellos.

7.2.2 Marco legal Tecnovigilancia

Bajo el artículo 28° del Decreto Supremos 825/1998 “Reglamento de control de Productos y elementos de uso médico se señala que:

1. Las instituciones públicas o privadas de la salud que empleen en sus acciones los elementos, dispositivos médicos y demás productos regidos por el presente reglamento, deberán comunicar al instituto todo comportamiento defectuoso, falla o deterioro de las características o del funcionamiento que ellos presenten, así como la falta de información en el etiquetado o en las instrucciones de empleo que, directa o indirectamente, pudieran o hubieran podido dar lugar a la muerte de un paciente o usuario o a un deterioro de su estado de salud.
2. Los importadores o fabricantes de estos elementos notificaran al instituto de cualquier motivo técnico o medico en relación con las características o funcionamiento del producto

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

que, por las razones mencionadas en el inciso anterior, de lugar a una retirada sistemática de éste o de productos del mismo tipo por el fabricante. El instituto implementará las medidas necesarias para que toda la información de la que se tenga conocimiento, relativa a los incidentes señalados, en que estén implicados dispositivos médicos que tengan la certificación de la conformidad vigente, se tome nota de ella y se evalúe así como también se notifique al fabricante o al representante legal del producto en cuestión.

Como Laboratorios Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda. Presenta un rol de importador de Dispositivos Médicos, el párrafo n°2 aplica en temas de Tecnovigilancia.

7.2.3 Notificación de Evento Adverso De Dispositivos Médicos.

- **Como Notificar**

La notificación de un Evento adverso, mal uso, mal funcionamiento o seguimiento de un evento adverso ocurrido de un dispositivo medico se realiza mediante los profesionales de la salud o Fabricantes/importadores del dispositivo medico en cuestión. Para tales efectos, el procedimiento de notificación es el siguiente:

- Si la notificación proviene de profesionales de la salud o Product Manager de nuestro laboratorio se debe notificar a través del formulario SDM/006 que corresponde a la notificación del usuario al sistema de Tecnovigilancia de Dispositivos Médicos que se puede descargar del siguiente http://www.ispch.cl/anamed_gestion_tramites/dispositivos, Ver Anexo VII Luego de completado el formulario con letra legible, de preferencia, digital, se debe enviar firmado al correo electrónico tecnovigilancia@ispch.cl.
- Si la notificación proviene de fabricantes e importadores se debe notificar al ISP mediante el formulario SDM/008 (Ver Anexo VIII). Este formulario corresponde a una descripción de la situación, con información referente a la investigación que se está llevando a cabo, ya sea inicial, de seguimiento o final. Este formulario se puede descargar del siguiente link: http://www.ispch.cl/anamed_gestion_tramites/dispositivos. Luego de completado el formulario con letra legible, de preferencia, digital, se debe enviar firmado al correo electrónico tecnovigilancia@ispch.cl.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

7.2.3.1 Notificación de Evento Adverso De Dispositivos Médicos- Profesionales de la Salud

Los profesionales de la salud de dispositivos médicos, tales como médicos, enfermeras, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos, técnicos paramédicos, TENS, entre otros, son el pilar fundamental del sistema de Tecnovigilancia, ya que están en contacto directo con los dispositivos médicos en el uso y pueden notificar eventos adversos. Estas instituciones de salud deben contar con un encargado de Tecnovigilancia quien deberá ser el canal de comunicación directo con el Instituto de Salud Pública. Este encargado tiene como función principal dar a conocer el sistema de vigilancia, mantener una base de datos con las notificaciones de calidad y eventos adversos dentro del recinto hospitalario y debe notificar al ISP lo siguiente:

- Muerte de un usuario, un paciente u otra persona
- Deterioro grave del estado de la salud de un usuario, un paciente u otra persona.
- Amenaza a la salud pública.
- Cuando el evento asociado a un dispositivo medico no conduce a muerte o deterioro grave de la salud pero que, si ocurriese nuevamente, podría conducir a la muerte o a un deterioro grave de la salud.
- Aumento en las tendencias de defecto de calidad
- Falla en el funcionamiento del dispositivo medico, cuando se emplea de acuerdo con su uso previsto y según las instrucciones del fabricante.
- Resultados falsos positivos o falsos negativos no declarados en el instructivo de uso
- Reacciones adversas o efectos secundarios no declarados en el instructivo de uso
- Interacciones con otras sustancias o productos no declaradas en el instructivo de uso
- Degradación y/o destrucción del dispositivo medico
- Inexactitud en el etiquetado, en las instrucciones de uso y/o en los materiales promocionales (por omisión y/o deficiencia)
- Error de uso

Para aquellos defectos de calidad puntuales se deben notificar directamente a los distribuidores.

En caso de duda respecto de notificar o no notificar, siempre el usuario debe optar por notificar, y para ello se debe proceder como se menciona en el punto 6.2.3

7.2.3.2 Notificación de Evento Adverso De Fabricantes, Importadores y Distribuidores

Los importadores y fabricantes de dispositivos médicos deben contar con un encargado de tecnovigilancia quien deberá ser el canal de comunicación directo con el ISP. El deberá mantener una base de datos con las notificaciones de calidad y eventos adversos recibidos.

Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

Luego que el fabricante/distribuidor tome conocimiento de un evento adverso producido por un dispositivo medico de su empresa, ocurrido en cualquier punto del territorio nacional, debe presentar una notificación al instituto, para su registro y evaluación.

La notificación inicial, dependiendo de la gravedad del evento, puede conducir a una notificación de seguimiento y a una notificación final. Para los eventos menos graves se puede presentar una sola notificación que incluya la fase inicial y final.

Si Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda. Como distribuidores de Dispositivo medico o de parte de los fabricantes de estos, recibe una notificación de un usuario de un dispositivo medico de su empresa debe analizar la notificación en base a los criterios de notificación señalados en el (*Ver Anexo IX*). Es nuestra responsabilidad como distribuidores, y también de los fabricantes de dispositivos médicos, presentar una notificación (inicial, de seguimiento y final) al Instituto, si el evento cumple con los criterios de notificación señalados en el *Anexo IX*. Cabe mencionar que si el Fabricante/distribuidor tiene dudas con respecto a notificar un evento, debe decidir siempre notificarlo.

Los importadores/distribuidores debemos disponer de una autorización documentada del fabricante de los dispositivos médicos que comercializa para actuar en su nombre respecto de los eventos que ocurran con sus Dispositivos médicos puestos en el mercado.

Para notificar, proceder como se indica en el punto 6.2.3 del presente procedimiento.

7.3 Farmacovigilancia relacionada a Productos Cosméticos: Cosmetovigilancia

El sistema de Farmacovigilancia de Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda, incluye la vigilancia de los productos cosméticos que comercializamos en Chile.

Todos los productos cosméticos pueden producir reacciones adversas, aun si se utilizan de manera correcta.

Las Reacciones Adversas a Cosméticos (RAC), no ocurren en todas las personas que los utilizan. Estas no siempre tienen relación con la calidad de los productos cosméticos, pero si puede ocurrir que el producto tenga ingredientes no permitidos.

Ante la notificación de una sospecha de algún efecto no deseado o nocivo, provocado por un producto cosmético comercializado por Synthon Chile y/o Synthon Pharma, éste es responsable de obtener la información necesaria para reportarlo a las autoridades mediante el Formulario del ISP (*Ver Anexo X*)

7.4 Manejo de la información de Farmacovigilancia.

La información relacionada a nuestro sistema de farmacovigilancia es confidencial, y solo tienen acceso el Director Técnico, el Encargado de Farmacovigilancia y el coordinador de Asuntos regulatorios de Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda. Solo los mencionado en el *(Ver Anexo XI)* autorizados (y tienen acceso a la información relacionada con Farmacovigilancia) para introducir y hacer cambios en la información de las bases de datos del Sistema de Farmacovigilancia de Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda.

7.5 Codificación Reporte Notificación de Sospecha de Reacciones Adversa a Medicamentos.

Las sospechas de reacciones adversas que serán notificadas mediante el formulario Manual de Sospecha de reacciones adversas aprobado por el ISP, o bajo el Sistema RED-RAM. A cada notificación se le generará una codificación interna, según se indica:

Si es Reporte Manual (mediante Formulario de RAM):

Año de reporte + M (Manual) + N° correlativo

Si el Reporte se hace Mediante Sistema RED-RAM:

Año de reporte + D (digital) + N° correlativo

Para aquellas notificaciones RAM que son realizadas mediante el Sistema RED-RAM, se obtendrá una copia de la RAM reportada, se codificará según lo antes mencionado (manteniendo el número que el sistema le otorga a cada reporte).

Toda la información será incorporada en la base de datos durante toda la vida útil de esta, o hasta un año después de la cancelación del registro sanitario del producto.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

7.6 Codificación informe de evaluación de seriedad y causalidad de las sospechas de RAM

El informe generado luego de la evaluación de seriedad y causalidad de la notificación RAM reportada, se la asignará la siguiente codificación:

AA BBB CC

Donde:

AA Es un número de 01 al 99 que se asigna al reporte de manera correlativa según el numero de evaluación realizada durante un mes.

BBB Corresponde al acrónimo asociado al principio activo del medicamento que se le adjudica la RAM que se evalúa. Ej. Clozapina, correspondería a CLZ.

CC Corresponde al año del reporte y varía del 01 al 99. Corresponde a los últimos 2 dígitos del año en cuestión.

La codificación asignada a la evaluación de seriedad/Causalidad de la RAM junto con su resultado, se debe incorporar a la base de datos de notificación de sospecha de RAM. Cabe mencionar que esta base de datos cuenta con acceso restringido. El encargado de Farmacovigilancia cuenta con una clave única e intransferible. Esta evaluación se deberá archivar en la carpeta correspondiente al producto relacionado con la notificación RAM.

7.7 Codificación de Reportes Plan de Manejo de Riesgo de Medicamentos.

La codificación para la elaboración de Plan de Manejo de Riesgos será la siguiente:

PMR.API_V(X.X)

Donde:

PMR Corresponde a la sigla de Plan de Manejo de Riesgos

API Corresponde al nombre de principio activo del Plan de Manejo de Riesgos.

V hace alusión a versión del documento, donde (X.X) corresponde al número de versión.

Synthon

Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

Ej. Plan de Manejo de Riesgo Clozapina, primera versión, correspondería:

PMR.Clozapina_V (1.0)

Cada plan de manejo de riesgo, luego de ser notificado al ISP, se debe archivar en la carpeta del producto.

7.8 Codificación de Informes periódicos de Seguridad de Medicamentos.

La codificación para la elaboración de Informe Periódico de Seguridad será la siguiente:

IPS.API_V (X.X)

Donde:

IPS Corresponde a la sigla de Informe Periódico de Seguridad

API Corresponde al nombre de principio activo del Informe Periódico de Seguridad

V hace alusión a versión del documento, donde (X.X) corresponde al número de versión.

Ej. Informe periódico de seguridad Clozapina, primera versión, correspondería:

IPS.Clozapina_V (1.0)

Cada informe periódico de seguridad, luego de ser notificado al ISP, se debe archivar en la carpeta del producto.

8 Referencias

- Decreto supremo N°3/2010 Ministerio de Salud.
- Norma general técnica N° 140 “Sistema nacional de Farmacovigilancia de productos farmacéuticos de uso humano”.
- Instituto de Salud Pública de Chile www.ispch.cl

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

- SOP.NL01.069 (7.0) Collection of side effects, Synthon B.V.
- Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T “Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”.
- “Guía de Tecnovigilancia: Notificación de eventos adversos y Defectos de Calidad de Dispositivos Médicos en Chile, Instituto de Salud Pública, Chile.
- Quinta Edición “Instructivo para la Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos 2015, Instituto de Salud Pública”.
- Versión 7 “Manual del Usuario Sistema RED-RAM (Formulario Electrónico para Notificación de Reacción Adversa a Medicamentos)”
- Resolución Exenta RW N° 3496 : Instructivo de Farmacovigilancia para la Elaboración de los Planes de Manejo de Riesgos Elaborado por el departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile.
- Resolución Exenta RW N° 108: Instructivo de Farmacovigilancia para elaboración de los informes periódicos de seguridad.

9 R&U

- Área Asuntos Regulatorios

10 Anexos

- Form02.SOP.CL01.RA.195: Formulario de Recepción de Notificación de Reacción Adversa RAM Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda.
- Form.CL01.52681: Listado de Productos que presentan Exigencia de elaboración de PMR y IPS.
- Form.CL01.52682: Listado de Evaluación Riesgo/Beneficio de Productos Farmacéuticos Synthon Chile y/o Synthon Pharma.
- Anexo I: Carta Notificación ISP Encargado de Farmacovigilancia.
- Anexo II: Base de Datos Sospechas de Reacciones Adversas.
- Anexo III: Notificación Sospecha Reacción adversa Sistema RED-RAM
- Anexo IV: Formato Notificación Sospecha Reacción Adversa CIOMS-I
- Anexo V: Carta Notificación ISP Sospecha RAM Mensual
- Anexo VI : Algoritmo Naranja y Col.
- Anexo VII: Formulario SDM/006 Notificación del usuario al sistema de Tecnovigilancia de Dispositivos Médicos.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

- Anexo VIII: Formulario SDM/008 Notificación del Fabricante /Distribuidor al sistema Tecnovigilancia de dispositivos médicos.
- Anexo IX: Criterios de Notificación de problemas con dispositivos Médicos en Chile.
- Anexo X: Formulario de denuncia a la Calidad de medicamentos Cosméticos.
- Anexo XI: Listado de responsable del área y autorizados para modificar base de datos de Farmacovigilancia en Synthon Chile y/o Synthon Pharma.
- Anexo XII: Flujograma de Notificación de eventos adversos en Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda.
- Anexo XIII: Formulario Notificación de sospecha de reacción adversa a Medicamentos (RAM)
- Anexo XIV: Matriz de Criticidad para priorización de evaluación de riesgo/beneficio de productos farmacéuticos y cosméticos.

Synthon

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

ANEXO I: CARTA NOTIFICACION ISP ENCARGADO DE FARMACOVIGILANCIA

Señores

Agencia Nacional de Medicamentos

Instituto de Salud Pública de Chile

Presente

Para: Dra. QF. Pamela Milla Nanjari
Jefa Agencia Nacional de Medicamentos
ANAMED

Estimada Dra.:

Por intermedio de la presente nos dirigimos a usted para informar que el responsable de Farmacovigilancia en Synthon Chile y/o Synthon Pharma Limitada es la Q.F. Dahiana Valladares Sepúlveda cuyas vías de contacto son las siguientes:

Mail: dahiana.valladares@synthon.com

Teléfono: 224990674

Sin otro particular, le saluda atentamente

Q.F Carolina Aravena Ibarra
Director Técnico
Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda

Q.F Dahiana Valladares S.
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

ANEXO II: BASE DE DATOS SOSPECHA DE REACCION ADVERSAS.

CODIGO INTERNO REPORTE	CODIGO REPORTE SISTEMA RED RAM	IDENTIFICACIÓN DEL CASO					IDENTIFICACIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA					MEDICAMENTOS							RESULTADO DE LA RAM		EVALUACIÓN		OBSERVACIONES							
		FECHA DE TOMA DE CONOCIMIENTO DEL CASO (dd/mm/aa)	NOMBRE O INICIALES DEL PACIENTE	EDAD (años)	GÉNERO	PESO (kg)	TALLA (cm)	Nº FICHA PACIENTE	FECHA DE INICIO DE LA RAM	DESCRIPCIÓN NARRATIVA DE LA RAM	TERMINOLOGÍA DE RAM 1 (MedRA o WHOART)	TERMINOLOGÍA DE RAM 2 (MedRA o WHOART)	TERMINOLOGÍA DE RAM 3 (MedRA o WHOART)	TERMINOLOGÍA DE RAM 4 (MedRA o WHOART)	TERMINOLOGÍA DE RAM 5 (MedRA o WHOART)	FECHA DE INICIO DE ADMINISTRACIÓN MEDICAMENTO SOSPECHOSO	FECHA DE TÉRMINO DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTO SOSPECHOSO	PRODUCTO FARMACÉUTICO SOSPECHOSO (Nombre comercial)	PRINCIPIO ACTIVO SOSPECHOSO	DOSIS (POTENCIA)	UNIDAD	FRECUENCIA		VÍA DE ADMINISTRACIÓN	TERAPIA COCOMITANTE	RESULTADO DE LA RAM CON LA SUSPENSIÓN DEL MEDICAMENTO, EL PACIENTE:	LUGAR DE LA REEVALUACIÓN:	CAUSALIDAD (OMS)	GRAVEDAD/SERIEDAD (OMS)	TIPO DE RAM/MECANISMO (OMS)

Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia



ANEXO III: NOTIFICACION SOSPECHA REACCION ADVERSA SISTEMA RED RAM



Notificación Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) y Vacunas (ESAVI)

N° RAM:
Fecha Reporte: 16/08/2016

Tipo RAM: *
-

Toma de conocimiento: *
-

Los campos con * son obligatorios

Observaciones del Responsable Farmacovigilancia

Datos del Paciente



Iniciales: *
-

N° Ficha: -

Peso (kg): -

Talla (cm): -

Unidad/Servicio: -

Suspensión/Readministración

 ¿Se suspendió el fármaco sospechoso debido a la reacción adversa?
-

 ¿La disminución de la dosis o la suspensión del fármaco sospechoso produjo una disminución de la RAM?
-

 ¿Se readministró el fármaco sospechoso luego de suspenderlo?
-

 ¿Apareció RAM luego de la readministración?
-

Resultado de RAM
-
-
-

Consecuencia de RAM

 Requirió Hospitalización: *
-

 Prolongó Hospitalización: *
-
-

 ¿La RAM puso en riesgo la vida del paciente?: *
-

 Secuela: *
-
-
-

Comentarios
Describe: (Ej. Antecedentes Clínicos Relevantes, Patología de Base, Alergias, Exposición Previa al Fármaco y Evolución)
-

Archivos
Antecedentes donde se detecta la RAM
Informado por: -
Nombre: -
Establecimiento: -
Dirección: -
Teléfono: -

Ciudad: -
E-Mail: -

Antecedentes de la Industria Farmacéutica

 ¿El medicamento sospechoso tiene menos de 5 años en el mercado?: *
-
 ¿Es la RAM inesperada para el medicamento?: *
-
 ¿Es la RAM seria?: *
-

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

ANEXO IV: FORMATO NOTIFICACION SOSPECHA REACCIÓN ADVERSA CIOMS-I

FORMATO CIOMS

CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT												

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
		Day	Month	Year	Years		Day	Month	Year	
7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)										☐ PATIENT DIED ☐ INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION ☐ INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY ☐ LIFE THREATENING

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)		20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? ☐ YES ☐ NO ☐ NA
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	
17. INDICATION(S) FOR USE		21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? ☐ YES ☐ NO ☐ NA
18. THERAPY DATES (from/to)	19. THERAPY DURATION	

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergics, pregnancy with last month of period, etc.)

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER		
	24b. MFR CONTROL NO.	
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24d. REPORT SOURCE ☐ STUDY ☐ LITERATURE ☐ HEALTH PROFESSIONAL	
DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE ☐ INITIAL ☐ FOLLOWUP	

Do

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

ANEXO V: CARTA NOTIFICACION ISP SOSPECHA RAM MENSUAL

Synthon

Señores
Agencia Nacional de Medicamentos
Instituto de Salud Pública de Chile
Presente

Att: Q.F Pamela Milla.
Jefa Agencia Nacional de Medicamentos ANAMED
Instituto de Salud Pública de Chile

Ref.: Notificaciones de reacciones adversas.

Estimada Q.F.:

Mediante este comunicado informamos las Notificaciones de Reacciones Adversas para Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda. Durante el siguiente período:

Período a informar	
Desde	
Hasta	

Resumen del periodo		
Ítem 1	Nº de sospechas de RAM serias, inesperadas, o de productos con menos de 5 años de comercialización, notificadas al ISP	
Item 2	Nº de sospechas de RAM recibidas que no cumplen ninguno de los criterios anteriores (las notificaciones deben enviarse junto con este resumen mensual)	

Esperando una favorable acogida, se despide cordialmente,

Q.F. Carolina Aravena Ibarra
Director Técnico
Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda.

Q.F Dahiana Valladares S.
Coordinadora de Asuntos Regulatorios
Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda.


 Synthon

Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

ANEXO VI: ALGORITMO NARANJO Y COL

ALGORITMO DE NARANJO PARA EVALUAR LA CAUSALIDAD DE UNA RAM

Pregunta	Sí	No	No se sabe	Puntuación
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	1	0	0	
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	2	-1	0	
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	1	0	0	
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	2	-1	0	
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	2	0	
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	1	0	0	
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	1	0	0	
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	1	0	0	
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	1	0	0	
Puntuación total				

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes:
La RAM es:

PROBADA: Puntaje ≥ 9

PROBABLE: Puntaje 5 - 8

POSIBLE: Puntaje 1 - 4

DUDOSA: Puntaje ≤ 0

Puntaje máximo posible: 13

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

Donde;

- **Probada (Cierta , Definitiva o Segura):** evento clínico que incluye pruebas de laboratorio anormales, que tiene un secuencia temporal razonable después de la administración del medicamento, muestra un patrón de respuesta conocido que se asocia con el medicamento sospechoso, se confirma mediante la mejoría al suspender el medicamento y reaparece después de administrarlo de nuevo y no se puede explicar por características de la enfermedad de base que tiene el paciente, por la administración de otros medicamentos o por la exposición a otros químicos.
- **Probable:** evento clínico que incluye pruebas de laboratorio anormales, tiene una secuencia temporal razonable después de la administración del medicamento, muestra un patrón de respuesta conocido que se asocia con el medicamento sospechoso, presenta una mejoría clínica razonable al suspender el medicamento pero no reaparece después de su re-administración y probablemente no se atribuye a las características de la enfermedad de base que tiene el paciente ni por la administración de otros medicamentos o exposición a otros químicos.
- **Posible:** evento clínico que incluye pruebas de laboratorio anormales, muestra una relación temporal razonable después de la administración del medicamento, puede o no seguir un patrón de respuesta conocido que se asocia con el medicamento sospechoso; la información relacionada con la suspensión del medicamento puede ser incompleta o no suficientemente clara y se podría explicar por las características de la enfermedad de base que tiene el paciente, la exposición a otros medicamentos o químicos.
- **Improbable (dudosa o remota):** evento clínico que incluye pruebas de laboratorio anormales, sin una secuencia de temporalidad clara con el medicamento sospechoso y la enfermedad de base, otros medicamentos y químicos pueden suministrar explicaciones razonables ; entonces , la expresión clínica estará más probablemente relacionada con otros factores que con el medicamento presuntamente implicado.
- **Condicionada o no clasificada:** evento clínico que incluye pruebas de laboratorio anormales, notificado como reacción adversa, siendo necesario obtener más información para realizar una evaluación adecuada o los datos adicionales están en proceso de análisis.
- **Inclasificable o no evaluable:** si la notificación no puede ser evaluada debido a que la información disponible es insuficiente o contradictoria y no puede ser verificada o complementada con datos adicionales.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

ANEXO VII: FORMULARIO SDM/006 NOTIFICACION DEL USUARIO AL SISTEMA DE
TECNOVIGILANCIA DE DISPOSTIVOS MEDICOS



FECHA DE RECEPCIÓN

**FORMULARIO SDM/006
NOTIFICACIÓN DEL USUARIO
AL SISTEMA DE TECNOVIGILANCIA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS**

No escribir en las área sombreada.

REFERENCIA ISP N°:

NOTIFICACIÓN USUARIO N°:

1. IDENTIFICACIÓN DEL NOTIFICADOR DEL PROBLEMA CON EL DISPOSITIVO MÉDICO

1.1 Nombre:

1.2 RUT:

1.3 Profesión:

1.4 Establecimiento:

1.5 Dirección:

1.6 Teléfono:

1.7 E-mail:

@

2. IDENTIFICACIÓN DEL DISPOSITIVO MÉDICO

2.1 Nombre Genérico:

2.2 Nombre Comercial:

2.3 Uso Previsto:

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

2.4 N° de Lote o Serie:

2.5 Fecha de Expiración, si la señala en el rótulo:

2.6 Condiciones del DM:

☐ Primer uso

☐ Reusado

2.7 N° de Registro Sanitario (si aplica):

3. IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE, DISTRIBUIDOR Y/O PROVEEDOR:

3.1 Nombre del Fabricante:

3.2 País de Fabricación:

3.3 Nombre del Distribuidor:

3.4 Dirección del Distribuidor:

3.5 Teléfono:

3.6 E-mail:

@

4. DATOS DEL EVENTO ADVERSO

4.1 EL EVENTO REPRESENTA UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

Sí ☐

No ☐

4.2 CLASIFICACIÓN DEL EVENTO:

☐ Muerte

☐ Deterioro grave de la salud o de salud pública

☐ Otro

4.3 INFORMACIÓN DEL EVENTO

4.3.1 Fecha y hora:

4.3.2 Detección del evento:

☐ Antes del uso

☐ Durante el uso

☐ Después del uso

4.3.3 Usuario que detectó el evento:

☐ Profesional de la salud

☐ Paciente

☐ Otro

4.3.4 Número de pacientes involucrados en el evento:

Synthon

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

ANEXO VII: FORMULARIO SDM/008 NOTIFICACION DEL FABRICANTE/DISTRIBUIDO AL
SISTEMA DE TECNIVIGILANCIA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

FECHA DE RECEPCIÓN	
FORMULARIO SDM/008 NOTIFICACIÓN DEL FABRICANTE/DISTRIBUIDOR AL SISTEMA TECNIVIGILANCIA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS	
No escribir en la zona sombreada.	
REFERENCIA ISP N°:	
NOTIFICACIÓN EMPRESA N°:	
1. FAVOR SEÑALAR A QUÉ TIPO DE INVESTIGACIÓN CORRESPONDE LA PRESENTE NOTIFICACIÓN:	
Inicial ☐	De Seguimiento ☐ Final ☐
2. IDENTIFICACIÓN DE LA EMPRESA:	
2.1 Nombre o Razón Social:	
2.2 RUT:	
2.3 Dirección:	
2.4 Teléfono:	2.5 Página web:
2.6 Representante Legal:	
2.7 E-mail	@
2.8 Nombre del Encargado de Tecnovigilancia:	
2.9 Profesión:	2.10 E-mail: @

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

3. IDENTIFICACIÓN DEL DISPOSITIVO MÉDICO:

3.1 Nombre Genérico:

3.2 Nombre Comercial:

3.3 Uso Previsto:

3.4 Rotulo indica un solo uso: Si: ☐ No: ☐

3.5 Fecha de Fabricación:

3.6 Fecha de Expiración: 2.7 N° de Lote/Serie:

4. IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE, DISTRIBUIDOR Y/O PROVEEDOR:

4.1 Nombre del Fabricante:

4.2 País de Fabricación:

4.3 Nombre del Distribuidor:

4.4 Dirección del Distribuidor:

4.5 Teléfono: 3.6 E-mail: @

5. IDENTIFICACIÓN DEL EVENTO:

5.1 Clasificación del evento:

☐

Muerte

☐

Deterioro grave de la Salud

☐

Representa un problema de salud pública

☐

Otro

5.2 Detección: Antes del uso ☐

Durante el uso ☐

Después del uso ☐

5.3 Número de pacientes involucrados en el evento:

6. DESCRIPCIÓN DEL EVENTO E INVESTIGACIÓN REALIZADA:

6.1. Describa el evento adverso o problema ocurrido:

6.2 Describa la investigación realizada (seguimiento y final)

Synthon

Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

7. RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN (aplica para investigación de seguimiento y final)

7.1 Describa la(s) causa(s) del evento adverso o problema ocurrido, como resultado de la investigación:

7.2 Describa brevemente las acciones correctivas realizadas:

7.3 Describa las acciones preventivas:

8. DOCUMENTOS QUE DEBE ADJUNTAR:

8.1 Informe de Investigación (Aplica para seguimiento y final)

Observación: este informe debe incluir descripción detallada del evento, de la investigación, de la(s) causa(s) del problema, de las acciones correctivas y preventivas realizadas y cualquier otra información que estime pertinente)

8.2 Certificados de calidad en la fabricación (ejemplo ISO 13485)

8.3 Listado de usuarios o clientes que recibieron el producto afectado

8.4 Copia de comunicación al(los) usuario(s) del evento adverso o problema señalado

8.5 Copia de acuso recibo del punto anterior (correo electrónico, carta firmada, otro)

Synthon

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

9. OTROS DOCUMENTOS ADJUNTOS

**Nombre y Firma
Representante Legal**

**Nombre y Firma
Responsable Técnico**

Declaro bajo juramento que los datos suministrados en el presente formulario así como los antecedentes acompañados, son verdaderos e íntegros.

Formulo la presente declaración en conocimiento de lo dispuesto en el artículo 210 del Código Penal, que dispone: "El que ante la autoridad o sus agentes perjurare o diere falso testimonio en materia que no sea contenciosa, sufrirá penas de presidio menor en sus grados mínimo a medio y multa de seis a diez unidades tributarias mensuales".

Contacto: Subdepartamento Dispositivos Médicos / Agencia Nacional de Medicamentos

ANEXO IX: CRITERIOS DE NOTIFICACION DE PROBLEMAS CON DISPOSITIVOS MEDICOS EN CHILE

1. CRITERIOS BASICOS PARA NOTIFICAR AL SISTEMA DE TECNOVIGILANCIA

Cualquier evento que cumpla con uno o más de los criterios señalados a continuación, debe ser notificado al Instituto por el fabricante/importador y/o profesional de la salud o usuario.

1.1 Criterio 1: Un evento debe haber ocurrido

Los eventos más comunes, pero no son los únicos son:

- a) falla en el funcionamiento del dispositivo medico, si se ha usado de acuerdo con su previsto y las instrucciones del fabricante.
- b) Resultados de falsos positivos o efectos secundarios sobre los pacientes o el personal de usuario, los cuales no están declarados en el instructivo de uso.
- c) Reacciones adversas o efectos secundarios sobre los pacientes o el personal usuario, los cuales no están declarados en el instructivo de uso.
- d) Interacciones del dispositivo medico con otras sustancias o productos, las cuales no están declaradas en el instructivo de uso.
- e) Degradación y/o destrucción del dispositivo médico.
- f) Inexactitud en el etiquetado, en las instrucciones de uso y/o en los materiales promocionales del dispositivo medico, por omisión y/o deficiencia, lo cual lleve a la ocurrencia de un evento.
- g) Error en el uso del dispositivo medico
- h) cualquier otra situación descrita en la literatura o información científica relativa a un evento adverso determinado.

1.2 Criterio 2: El evento provoca o puede provocar una de las siguientes Cuatro situaciones:

Situación 1: Muerte de un paciente, usuario u otra persona.

Situación 2: Deterioro grave en el estado de salud de un paciente, usuario u otra persona. Un deterioro grave en la salud de una persona implica uno de los siguientes casos:

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

- a) Enfermedad que amenaza la vida o daño grave a la salud.
 - b) Impedimento permanente de una función del organismo o daño de alguna estructura del mismo.
 - c) Una condición que necesita intervención médica o quirúrgica para evitar que ocurra una de las situaciones descritas en a) o en b).
 - d) Daño indirecto como consecuencia de un diagnóstico incorrecto o de un resultado erróneo de un ensayo con un dispositivo médico In Vitro, habiendo seguido las instrucciones del fabricante.
 - e) Sufrimiento fetal, muerte fetal o alguna anomalía congénita o defecto en el nacimiento.
- Situación 3: Cuando el evento asociado a un Dispositivo médico no conduce a la muerte o a un deterioro grave de la salud de una persona pero que, si ocurre nuevamente, pueda conducir a la muerte o a un deterioro grave de la salud de un paciente, usuario u otra persona.
- Situación 4: cuando el evento adverso constituye una amenaza a la salud pública. Cuando se cumplen los criterios de la situación 1 y 2 se denomina Evento Adverso, el cual también puede ser definido como “Una acción imprevista e inesperada que causa algún daño, deterioro grave a la salud o muerte del paciente y que es consecuencia directa de la asistencia sanitaria que recibe, y no de la enfermedad que padece, y en que el daño se relaciona con el dispositivo médico”.

- 1.3 Criterio 3: Aumento en las Tendencias por Problemas de Calidad.
- Una tendencia se define como un incremento significativo en la frecuencia con que ocurre un defecto de calidad asociado a un dispositivo médico.

Cuando se detecta un aumento de las tendencias por defecto de calidad, este hecho debe ser notificado.

Debido a la gran diversidad de dispositivos médicos que se encuentran en el mercado no es posible señalar un procedimiento único para establecer un aumento de tendencias, por lo cual el establecimiento será quien deberá determinar los criterios para establecer un aumento de tendencias, por lo cual el establecimiento será quien deberá determinar los criterios para establecer si existe un aumento significativo en la frecuencia con que ocurre un defecto de calidad, considerando los siguientes aspectos:

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

- La cantidad de dispositivos médicos con problemas de calidad en un tiempo acotado
- Los problemas de calidad detectados para una misma marca comercial
- Los problemas presentes en un mismo lote de fabricación
- La cantidad adquirida del dispositivo médico, si ésta es suficiente para permitir realizar análisis estadístico de los problemas de calidad presentados.
- Otros.

2. Eventos que no se deben Notificar al Sistema de Tecnovigilancia.

Si los eventos son esperables y probables de ocurrir, por ejemplo si el fabricante lo señala en el instructivo, el manual, o la ficha técnica del dispositivo, o si el evento ocurrido se debe a alguna condición pre-existente del paciente, estas situaciones no se consideran eventos adversos o aumento de tendencia por lo que no deben ser notificadas al Instituto. Algunos ejemplos de eventos que no se deben notificar son:

- a) Defecto de un dispositivo médico detectado por el Usuario antes del uso con el paciente
- b) Eventos causados por las condiciones de salud del paciente
- c) Eventos asociados a la fecha de vencimiento o a la vida útil del dispositivo médico.
- d) Eventos asociados a un sistema de protección contra una falla de funcionamiento.
- e) Situaciones en que la ocurrencia del evento es esperable y probable
- f) Eventos en que la probabilidad de ocurrencia de muerte, deterioro de la salud o daño grave es mínima.
- g) Eventos que se encuentran asociados a un uso anormal del dispositivo médico.

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

ANEXO X: FORMULARIO DE DENUNCIA A LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS
COSMÉTICOS.

FORMULARIO DE DENUNCIA A LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS O COSMÉTICOS

SECCIÓN 1: DENUNCIANTE PARTICULAR

FECHA: (Imprimir en formato Fecha DD/MM/AA)

NOMBRE:

DNI:

UBICACIÓN:

TELÉFONO:

E-MAIL:

SECCIÓN 2: DENUNCIANTE INSTITUCIONAL

NOMBRE INSTITUCIÓN:

PROFESIÓN:

CARGO:

INSTITUCIÓN:

SERVICIO DE SALUD (si corresponde):

SALUD:

TELÉFONO:

E-MAIL:

SECCIÓN 3: DESCRIPCIÓN DE LA DENUNCIA

NOMBRE PRODUCTO DENUNCIADO:

LABORATORIO FABRICANTE:

IDENTIFICACIÓN:

Nº REGISTRO DE:

Nº SERIE O LOTE:

FECHA VENCIMIENTO:

DESCRIPCIÓN DE LA DENUNCIA:
(Relatar de manera detallada el problema, presentándolo con el medicamento o cosmético)

SECCIÓN 4: ANTECEDENTES RELEVANTES

¿CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN DE INSTITUCIÓN, JEFE DE FARMACIA (si procede):

¿CÓDIGO DE COMPRA DEL LÍNEA DE TESTA, FARMACIA, PERFUMERÍA, etc. (si procede):

ANTECEDENTES MÉDICOS (si existe diagnóstico):

OTROS:

Declaro bajo juramento que los datos suministrados en el presente formulario así como los antecedentes acompañados, son verdaderos e íntegros.
Firmado la presente declaración en reconocimiento de la denuncia en el artículo 210 del Código Penal que dispone: "El que ante la autoridad o sus agentes perjure o diere falso testimonio en materia que no sea transaccional, sufrirá penas de prisión menor en sus grados mínimo a medio y multa de seis a diez trillones tributarios mensuales".

FIRMA DEL DENUNCIANTE

Procedimiento Operativo Estándar
Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

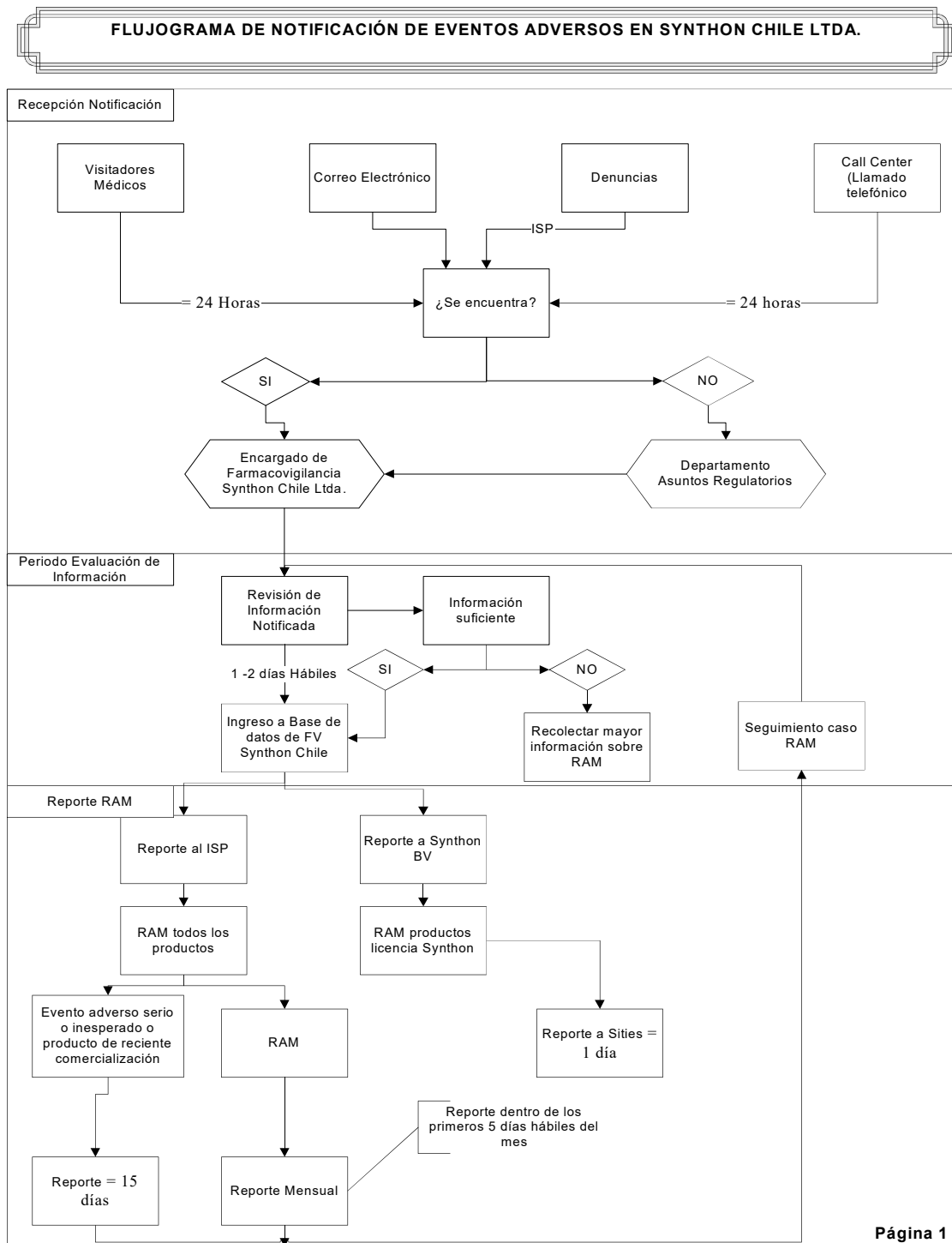
ANEXO XI: LISTADO DE RESPONSABLES DEL AREA Y AUTORIZADOS PARA MODIFICAR
BASE DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA EN SYNTHON CHILE Y/O SYNTHON
PHARMA LTDA.

DATOS TITULAR DE REGISTRO SANITARIO (TRS)		Empresa y Integrantes	DATOS RESPONSABLE TÉCNICO				DATOS RESPONSABLE DE FARMACOVIGILANCIA									
Nombre o Razón social	RUT		Nombre Director o Asesor	RUN DVIAT	Teléfono contacto	correo electrónico	Nombre	Profesión	Teléfono fijo	Celular	Correo electrónico	Nombre Suplente	Profesión Suplente	Teléfono fijo	celular	correo electrónico
SYNTHON CHILE LTDA.	76.032.097-8	NO APLICA	CAROLINA ARAVENA IBARRA	13.828.273-	224390825	carolina.aravena@synthon.com	CAROLINA ARAVENA IBARRA	FARMACEUTICO	224390825	569 6237375	carolina.aravena@synthon.com	ROSA SOSA	QUIMICO FARMACEUTICO	NO APLICA	NO APLICA	rosa.sosa@synthon.com
							DAHIANA VALLADARES SEPULVEDA	FARMACEUTICO	224390674	569 6190091	dahiana.valladares@synthon.com	NO APLICA	NO APLICA	NO APLICA	NO APLICA	NO APLICA

Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

ANEXO XII: FLUJOGRAMA DE NOTIFICACION DE EVENTOS ADVERSOS EN SYNTHON CHILE Y/O SYNTHON PHARMA LTDA.



Página 1

Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

Synthon

ANEXO XIII: FORMULARIO NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM).



NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM)

(NOTA: LA IDENTIDAD DEL INFORMANTE Y DEL PACIENTE SON CONFIDENCIALES)
Completar todos los campos, si desconoce el dato señalar "desconocido"

Datos del Paciente									
Iniciales del paciente:		Nº de Ficha:		Unidad/Servicio:		(Ejemplo: Pedernales)			
Sexo:	☐ M ☐ F ☐ Desconocido	Edad:	(/P/)	Unidad:	Ejemplo: años	Peso:	Kg	Talla:	cm
Declara pueblo originario: (anote los dos dígitos correspondientes según el siguiente listado)									
00 Ninguno	03 Aimara	06 Mapuche	09 Yámana (Yacón)	12 No Responde					
01 Aikeche (Kawachkar)	04 Colla	07 Quechua	10 No Sabe	13 No es posible preguntar el dato					
02 Atacameno (Atakama)	05 Diaguita	08 Rapa Nui	11 Otro pueblo originario declarado:						
Descripción de la Reacción Adversa (incluyendo datos de laboratorio)									
FECHA INICIO RAM *:		Duración de la RAM:		(marque con X la unidad de tiempo)					
(dd/mm/aaaa)		minutos		horas		días		meses años	
DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA:									
Fármaco(s)			Recibió fármaco concomitante			S = Fármaco Sospechoso C = Fármaco Concomitante			
			Sí ☐ No ☐ Desconocido ☐						
S / C	Fármaco(s)	Marca®	Lote (cancel para productos biológicos)	Dosis	Frecuencia	Vía de Adm.	Fecha Inicio	Fecha Término	Motivo de la Prescripción
Tratamiento de la RAM									
Paciente recibió tratamiento de RAM (incluyendo suspensión de fármacos o ajustes de dosis):									
Sí ☐ No ☐ Desconocido ☐									
Describe:									
Resultado de la RAM									
Recuperado ☐ No Recuperado ☐ Muerte ☐ Fecha de muerte:									
Causa de muerte:									
¿Se suspendió el fármaco sospechoso luego de la aparición de la RAM?									
Sí ☐ No ☐ Desconocido ☐									
¿Tras disminuir o suspender el fármaco sospechoso disminuyó o desapareció la RAM?									
Sí ☐ No ☐ No Aplica ☐									
¿Se readministró el fármaco sospechoso luego de suspenderlo?									
Sí ☐ No ☐ No Aplica ☐									
¿Reapareció o se intensificó la RAM luego de la readministración del fármaco sospechoso?									
Sí ☐ No ☐ No Aplica ☐									
Consecuencia de la RAM									
Requirió hospitalización: Sí ☐ No ☐ Prolongó hospitalización: Sí ☐ No ☐ Señale días:									
Secuelas: Sí ☐ No ☐ Describa secuelas:									
Comentarios (Ej. Antecedentes Clínicos Relevantes, Patología de Base, Alergias, Exposición Previa al Fármaco y Evolución)									
Describe:									
Informado por									
Médico ☐ Químico Farmacéutico ☐ Enfermera ☐ Otro ☐ (Señalar):									
Nombre:									
Establecimiento (Donde se detectó la RAM):									
Dirección:									
E-Mail:									
Fecha de Reporte:									
Teléfono:									
Ciudad:									
Reporte Inicial: ☐ Seguimiento: ☐									

Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia



ANEXO XIV: MATRIZ DE CRITICIDAD PARA PRIORIZACIÓN DE EVALUACIÓN DE RIESGO/BENEFICIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y COSMÉTICOS.

Este anexo corresponde a un extracto de la matriz criticidad. Ésta será almacenada en la carpeta de Farmacovigilancia de Synthon Chile y Synthon Pharma; y se actualizará cada vez que se modifique algunos de los ítems contemplados en ella.

Ponderación		Ponderación		Nombre	Comer- cializado	API	AP Abrevi	Registro	RAI (SI / NO)	Pon- tificación RAM	PMR IPS (SI / NO)	Ponde- ción PMR	Molec- ula Nueva	Ponderac- ión	Total
RAM	PMR-IF	Molécula nueva													
SI	2	≤ 5 años comercio nacional													
NO	0	> 5 años comercio nacional													
key 1															
Prioriza (Rangos)															
Alta	6														
Media	4 a 5														
Baja	2 a 3														
Muy baja	0 a 1														
1	ACIDO FÓLICO COMPRIMIDOS 1mg	NO	ACIDO	NA	F-8928/16	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
2	ACIDO MEFENAMICO COMPRIMIDOS 500 mg	NO	ACIDO	NA	F-8701/16	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
3	ADELIN CÁPSULAS 5 mg (LENALIDOMIDA)	SI	Lenalidomida	LNL	F-23415/17	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
4	ADELIN CÁPSULAS 10 mg (LENALIDOMIDA)	SI	Lenalidomida	LNL	F-23417/17	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
5	ADELIN CÁPSULAS 15 mg (LENALIDOMIDA)	SI	Lenalidomida	LNL	F-23418/17	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
6	ADELIN CÁPSULAS 25 mg (LENALIDOMIDA)	SI	Lenalidomida	LNL	F-23416/17	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
7	ANASTROZOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1	NO	ANASTROZ	ANA	F-	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
8	ATORVASTATINA COMPRIMIDOS	SI	ATORVAST	NA	F-	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
9	ATORVASTATINA COMPRIMIDOS	SI	ATORVAST	NA	F-	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
10	AVECTAR LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 25 mg	NO	BENDAMUS TINA HCl	BUS	F-21692/15	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
11	AVECTAR LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg	NO	BENDAMUS TINA HCl	BUS	F-21693/15	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
12	Azdir comprimidos 10 mg	NO	Aripiprazol	ARZ	F-	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
13	Azdir comprimidos 15 mg	NO	Aripiprazol	ARZ	F-	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
14	Azdir comprimidos 30 mg	NO	Aripiprazol	ARZ	F-	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
15	Azdir comprimidos 5 mg	NO	Aripiprazol	ARZ	F-	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
16	Azdir ODT comprimidos bucodispersables 10 mg	NO	Aripiprazol	ARZ	F-	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
17	Azdir ODT comprimidos bucodispersables 15 mg	NO	Aripiprazol	ARZ	F-	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
18	BEMETAD LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1g	SI	PEMETREXE D DISODICO	PXD	F-21370/15	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
19	BEMETAD LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg	SI	PEMETREXE D DISODICO	PXD	F-21105/14	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
20	BEMETAD LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 mg	SI	PEMETREXE D DISODICO	PXD	F-21106/14	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
21	BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 100 MG/4 ML	NO	PEMETREXE	PXD	F-	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
22	BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 500 MG/20	NO	PEMETREXE	PXD	F-	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	
23	BEMETAD SOLUCIÓN INYECTABLE 1000 MG/40	NO	PEMETREXE	PXD	F-	NO	0	NO	0	NO	0	NO	0	0	