

POS			
Título: Sistema de farmacovigilancia Difem Laboratorios S.A.		Sector: DT Farma	
Código: PF-DT-003	Versión: 6	Reemplaza a: 5	Página: 1 de 11

Circuito de Revisión y aprobación

Las siguientes firmas fueron realizadas por medio de firma electrónica.

Redactado por:

Nayadeth Saavedra - Encargada del sistema documental y control de camb - Aseguramiento de Calidad - 24/01/2024 17:11

Revisado por:

Felipe Martínez De La F. - Director Técnico Planta Farmacéutica - DT Farma - 24/01/2024 17:24

Aprobado por:

Luz Hederra Duplaquet - Jefa de Aseguramiento de Calidad - Aseguramiento / Garantía de Calidad - 25/01/2024 08:17

Fecha de vigencia:	Fecha de vencimiento:
01/02/2024	01/02/2027

POS			
Título: Sistema de farmacovigilancia Difem Laboratorios S.A.		Sector: DT Farma	
Código: PF-DT-003	Versión: 6	Reemplaza a: 5	Página: 2 de 11

F-002 v04	SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA DIFEM LABORATORIOS S.A.
-----------	---

I.- OBJETIVOS

El objetivo del presente documento es establecer los lineamientos que permitan implementar el Sistema de Farmacovigilancia (FV) en Difem Laboratorios S.A., especificando las diversas actividades y etapas, que se deben realizar para la puesta en marcha y mantenimiento de éste.

II.- ALCANCE

Este procedimiento tiene alcance sobre el Departamento de Asuntos Regulatorios de Difem Laboratorios S.A.

III.- FUNDAMENTO

- **MINSAL.** Decreto Supremo N°3/2010. Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano.
- **MINSAL.** Normal General Técnica N°140 sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de productos farmacéuticos de uso humano 2012.
- **ISP:** Resolución 441/2012: Establece y actualiza el proceso de notificación de EA ocurridos en ensayos clínicos que se desarrollan en Chile.
- **ISP:** Resolución 1287/2012: Modifica plazo para presentar ante el ISP las sospechas de RAM por los TRS.
- **ISP:** Resoluciones 108, 2741 y 3496, todas de 2013: Aprueban instructivos para la elaboración de IPS y PMR (Industria).
- **ISP:** Resolución 5857/2014: Aprueba formularios actualizados de notificación de RAM y de ESAVI, y las versiones actualizadas de los instructivos relacionados.
- **ISP:** Resolución 1651/2015: Modifica la RE-1287/2012 instituyendo el reporte mensual acumulado de casos no serios y el sometimiento de un resumen mensual de reportes realizados (o ausencia de reportes).
- **ISP:** Resolución 4310/2016: Actualiza lista de chequeo para inspecciones en FV.

IV.- DEFINICIONES:

- **Criterios mínimos de notificación:** Todas las notificaciones de sospechas de RAM, deben contar como mínimo con los siguientes datos:
 - Paciente individualizable.
 - Identificación del medicamento sospechoso y la fecha de inicio y término de su administración.
 - Descripción de la sospecha de la RAM, y su fecha de inicio.
 - Información del notificador.
- **Buenas Prácticas de Farmacovigilancia:** Normas técnicas que deben cumplirse para asegurar la calidad e integridad de los datos notificados sobre sospechas de reacciones adversas a

POS			
Título: Sistema de farmacovigilancia Difem Laboratorios S.A.		Sector: DT Farma	
Código: PF-DT-003	Versión: 6	Reemplaza a: 5	Página: 3 de 11

medicamentos, con miras a garantizar su veracidad, para la correcta evaluación de los riesgos asociados al uso de medicamentos. Además, estas normas incluyen disposiciones sobre la confidencialidad de la identidad de las personas que hayan presentado o notificado reacciones adversas, y el uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y generación de señales o alertas de seguridad de medicamentos.

- CIFFUC:** Centro de Información Farmacológica y de Farmacovigilancia de la Pontificia Universidad Católica de Chile.
El CIFFUC entrega información científica relevante y actualizada a los profesionales del área de salud acerca de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (RAM), interacciones de los fármacos, incompatibilidades farmacológicas, uso de medicamentos en embarazo y lactancia, ajuste de dosis en insuficiencia renal, hepática u otra condición, niveles plasmáticos de drogas, entre otros, además entrega el servicio de asistencia telefónica de reportes de Sospecha de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAM) a titulares de registro sanitario (TRS), elaboración de informes y registro en el instrumento establecido por la autoridad sanitaria y la respectiva notificación al Instituto de Salud Pública (ISP).
- CITUC:** Centro de Información Toxicológica y de Medicamentos de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.
- Encargado de Farmacovigilancia (EFV):** Director Técnico o, en su defecto, Asesor Técnico (CIFFUC) responsable de llevar a cabo todas las actividades en materia de Farmacovigilancia que establece la normativa vigente. Es el interlocutor ante la autoridad sanitaria en materia de seguridad de las especialidades farmacéuticas de las que el TRS es titular y ante la empresa externa que preste el servicio de FV.
- Evento Adverso (EA):** Cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.
- Farmacovigilancia (FV):** Conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos asociados al uso de los medicamentos.
- Falta de Efectividad Terapéutica (FET):** Ausencia de respuesta terapéutica que podría estar relacionada causalmente bien a una dosis prescrita baja, al no cumplimiento de las condiciones de prescripción, a la reducción de la dosis del fármaco, interrupción, interacción o supervisión inadecuada de la terapéutica.
- Informe Periódico de Seguridad (IPS):** Documento preparado por el titular del Registro Sanitario, cuya finalidad es actualizar la información de seguridad de un medicamento y que, entre otros elementos, contiene información de las sospechas de reacciones adversas de las que haya tenido conocimiento en el período de referencia, así como una evaluación científica actualizada del balance beneficio-riesgo del medicamento.
- Notificador:** Profesional de la salud u otra entidad que ha sospechado una reacción adversa a medicamentos y la ha reportado al ISP.

- **Notificación espontánea:** Comunicación espontánea realizada por un profesional sanitario o consumidor a una compañía farmacéutica, a una autoridad reguladora u otra organización, que reúne las tres condiciones siguientes:
 - Que describa una o más sospechas de reacción adversa en el paciente.
 - Que el paciente haya tomado 1 o más medicamentos.
 - Que esta notificación no derive de un estudio ni de un entorno de base de datos.
- **Plan de manejo de riesgos (PMR):** Documento que especifica los riesgos relevantes en el uso de un medicamento y establece un plan para la realización de actividades de farmacovigilancia necesarias para identificarlos, caracterizarlos, cuantificarlos y, en caso necesario, someterlos a un programa específico de prevención o minimización.
- **Reacción adversa seria:** Es aquella que dé lugar a una anomalía o malformación congénita; produzca invalidez o incapacidad permanente o importante; o aquella que amenace la vida o produzca la muerte del paciente.
- **RAM:** Reacciones Adversas a Medicamentos.
- **Receptor de sospecha de RAM:** Este receptor, puede ser de Difem Laboratorios S.A. o de la empresa externa que preste el servicio de FV. De Difem Laboratorios S.A.: Es toda persona que pertenece a Difem Laboratorios S.A., ya sea de la Fuerza de Venta, Ejecutiva de Venta o Enfermera especialista, que reciba información de una sospecha de RAM. De Empresa Externa: Es toda persona de la empresa externa, que preste el servicio de FV a Difem Laboratorios S.A. y reciba una notificación de sospecha de RAM.
- **VV:** Versión Vigente.

V.- RESPONSABILIDADES

Actividades	EFV	Asuntos Regulatorios	Receptor de sospecha de RAM
Comunicar a la autoridad sanitaria cualquier información de seguridad que altere la relación beneficio- riesgo de los medicamentos.	R	I	NA
Notificar al ISP toda sospecha de RAM en los tiempos establecidos	R	I	NA
Notificar a la autoridad sanitaria mediante el formulario la información recolectada de los estudios post comercialización.	R	I	NA
Preparar y enviar al ISP los informes periódicos de seguridad.	R	I	NA
Presentar los planes de manejo de riesgo y desarrollar las eventuales acciones que le indique el ISP	R	I	NA
Dar respuesta a cualquier requerimiento de información por parte de ISP, en los plazos que	R	I	NA

dicha entidad disponga.			
Realizar autoinspecciones del sistema de FV.	R	I	NA
Supervisar las actividades tercerizadas de sistemas FV	R	I	NA
Recibir, recopilar y registrar la información de toda SRA recibida de los productos registrados por Difem Laboratorios S.A.	I	R	NA
Cooperar en las inspecciones de los organismos reguladores.	I	R	NA
Coordinar las actividades de FV con la empresa externa a Difem Laboratorios S.A., que presta los servicios de FV.	I	R	NA
Completar el formulario con los criterios mínimos de notificación e informar al CIFFUC en un plazo máximo de 24 horas a partir de la recepción de la sospecha de RAM.	I	I	R

Utilice RACI (mantener pie de tabla):
R: **Responsible / Responsable.** Es el que se encarga de hacer la tarea o actividad.
A: **Accountable / Persona a cargo.** Es la persona que es responsable de que la tarea esté hecha. (No es lo mismo que la R, ya que no tiene por qué ser quien realiza la tarea, puede delegarlo en otros. Sin embargo, sí es quien debe asegurarse de que la tarea sea hecha y se haga bien).
C: **Consulted / Consultar.** Son las personas con las que hay consultar datos o decisiones con respecto a la actividad o proceso que se define.
I: **Informed / Informar.** A estas personas se las informa de las decisiones que se toman, resultados que se producen y el grado de ejecución

VI.- DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO.

6.1 Sistema de Farmacovigilancia

- 6.1.1 Difem Laboratorios S.A. mantiene un sistema de farmacovigilancia basado en la notificación espontánea, implementado mediante la prestación de servicio de FV desde CIFFUC, lo cual se encuentra debidamente notificado al ISP.
- 6.1.2 Todas las actividades que se lleven a cabo serán coordinadas por el Departamento de Asuntos Regulatorios de Difem Laboratorios S.A., quien debe disponer de un sistema documentado que cubra todos los ámbitos de trabajo para poder garantizar la uniformidad, reproducibilidad y consistencia de los procedimientos realizados. La responsabilidad desde Difem Laboratorios es del DT de Difem laboratorios S.A., QF Felipe Martínez y en su ausencia su subrogante QF Kristel Zambrano, ambos Químicos Farmacéuticos.
- 6.1.3 Por su parte CIFFUC, cumple con lo requerido por Autoridad Sanitaria para prestar el servicio de FV, profesionales QF, tanto responsable como subrogantes para el tema de Farmacovigilancia. Cada término de mes, se deberá enviar información de RAM reportadas por los productos farmacéuticos de Difem Laboratorios S.A.

POS			
Título: Sistema de farmacovigilancia Difem Laboratorios S.A.		Sector: DT Farma	
Código: PF-DT-003	Versión: 6	Reemplaza a: 5	Página: 6 de 11

6.2 Manejo de notificaciones de Sospecha de reacciones adversas a medicamentos (S RAM)

6.2.1 En el caso que la notificación se recepcione vía Difem Laboratorios S.A., sea del personal interno de la empresa o algún usuario, debe considerarse el siguiente manejo:

- Se recepcionarán todas las S RAM de las que se tome conocimiento, y en las que estén involucrados medicamentos comercializados por Difem Laboratorios S.A.
- También serán recibidas todas las notificaciones relacionadas al seguimiento de casos previos, mal uso o errores de medicación, si están asociados con sospechas de reacciones adversas. Las situaciones de abuso o dependencia cuando corresponda a un efecto no conocido previamente o cumpla alguno de los criterios para ser calificado grave, la falta de eficacia o fallo terapéutico y los casos de intoxicación aguda o crónica, además de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos post-comercialización.
- Las notificaciones una vez recibidas deben ser registradas en el formulario oficial, y enviadas al departamento de Asuntos Regulatorios. El análisis y registro en la base de datos de FV será responsabilidad de las encargadas de FV de Difem Laboratorios S.A.
- La recepción, registro y análisis de SRA se llevará a cabo según el procedimiento PF-DT-004 VV "Manejo de notificaciones de sospechas de reacciones adversas".
- Se deberá elaborar una respuesta al notificador, por medio de una carta, la cual contiene la información de la reacción adversa notificada, además se deberá adjuntar una anotación positiva por la notificación a fin de estimular la actividad. Esta debe ser elaborada por el EFV, en un plazo de un mes como máximo.
- Toda la información generada en la notificación constituirá un reporte único, el cual deberá ser archivado según el procedimiento PF-DT-005 VV "Archivo de documentación de Farmacovigilancia".
- Las notificaciones deben ser enviadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia, Subdepartamento Farmacovigilancia del ISP según los plazos establecidos, mediante formulario electrónico en línea del sistema Red-RAM. Esta función será de CIFFUC.
- El envío de notificaciones se llevará a cabo según el procedimiento PF-DT-006 VV "Envío de notificaciones a la autoridad reguladora".

6.3 Requerimientos por parte de la Agencia reguladora nacional

- 6.3.1 Ante la solicitud de información de seguridad por parte de la Agencia Reguladora, será el CIFFUC el que gestionará el flujo de información de forma inmediata posterior a la solicitud o, en cualquier caso, en un plazo máximo de 72 horas, a fin de responder en los tiempos establecidos.
- 6.3.2 Se puede solicitar una ampliación de los plazos establecidos, según sea la naturaleza y disponibilidad de dicha información. La petición sobre la ampliación deberá producirse, en todo caso, antes del vencimiento del plazo de que se trate.

POS			
Título: Sistema de farmacovigilancia Difem Laboratorios S.A.		Sector: DT Farma	
Código: PF-DT-003	Versión: 6	Reemplaza a: 5	Página: 7 de 11

- 6.3.3 Al terminar la elaboración del documento solicitado, se debe enviar a Asuntos Regulatorios de Difem Laboratorios S.A., para su revisión y posterior envío a Autoridad Sanitaria.

6.4 Capacitación de los responsables farmacovigilancia y todo el personal involucrado

- 6.4.1 Para cumplir con requerimientos solicitados por Autoridad Sanitaria, se mantendrá un plan de capacitación anual del personal en materia de Farmacovigilancia. Está incluirá a la fuerza de venta, asistentes de ventas y recepcionista de Difem Laboratorios S.A.
- 6.4.2 Los responsables y las actividades a realizar se describen en el procedimiento PF-DT-007 VV "Plan de capacitación de Farmacovigilancia".

6.5 Auto inspección del sistema de Farmacovigilancia

- 6.5.1 El Departamento de Asuntos Regulatorios es el responsable de llevar a cabo las actividades de autoinspección en FV con el fin de dar seguimiento al cumplimiento de los procedimientos internos y de los requisitos legales.
- 6.5.2 Las actividades por realizar se describen en el procedimiento PF-DT-008 VV "Autoinspección del sistema de Farmacovigilancia".

6.6 Informes periódicos de seguridad y Plan de manejos de riesgos

- 6.6.1 De acuerdo con la Norma Técnica N° 140 de 2012, los TRS deben elaborar y enviar al ISP, Informes Periódicos de Seguridad (IPS) y Planes de Manejo de Riesgos (PMR) de los medicamentos que la Agencia determine. Realizar continuamente una evaluación beneficio-riesgo de todos sus productos, y comunicar al ISP oportunamente los cambios en el perfil de seguridad de sus medicamentos registrados. Por lo general, la solicitud de estos documentos viene señalada en la resolución que aprueba el registro sanitario del fármaco.
- 6.6.2 La elaboración de los IPS y PMR se describen en los procedimientos PF-DT-010 VV y PF-DT-009 VV respectivamente.

6.7 Actualización de la información de seguridad

- 6.7.1 Se debe realizar la modificación o actualización de los folletos y/o rótulos de los productos, previa solicitud de modificación a la autoridad reguladora, siempre que las actividades de FV den como resultado un cambio en el perfil de seguridad del producto o cuando se estime que es necesario para mantener constante la relación beneficio-riesgo.
- 6.7.2 La modificación de información de seguridad será particular para cada producto según sean las circunstancias que generen dicha modificación. Ej.: inclusión de advertencias o nuevas reacciones adversas en folleto a paciente y/o profesional, advertencias y precauciones en rótulos, instrucciones de uso etc.
- 6.7.3 Todas las modificaciones realizadas deben ser sometidas a control de cambios.

POS			
Título: Sistema de farmacovigilancia Difem Laboratorios S.A.		Sector: DT Farma	
Código: PF-DT-003	Versión: 6	Reemplaza a: 5	Página: 8 de 11

6.7.4 Para la actualización de la información de seguridad y el beneficio/riesgo, se considerará la información enviada del fabricante del producto, notas informativas emitidas por Agencia Sanitarias de alta vigilancia como FDA, EMA, ANVISA, INVIMA, Agencia española del medicamento; boletines informativos emitidos por el Instituto de Salud Pública, búsqueda de información en base de datos como Micromedex; Drug; Rxlist; Uptodate; Pubmed; Epistemonikos; Medscape y Cochrane principalmente; Información post-comercialización de los productos farmacéuticos de Difem Laboratorios S.A.

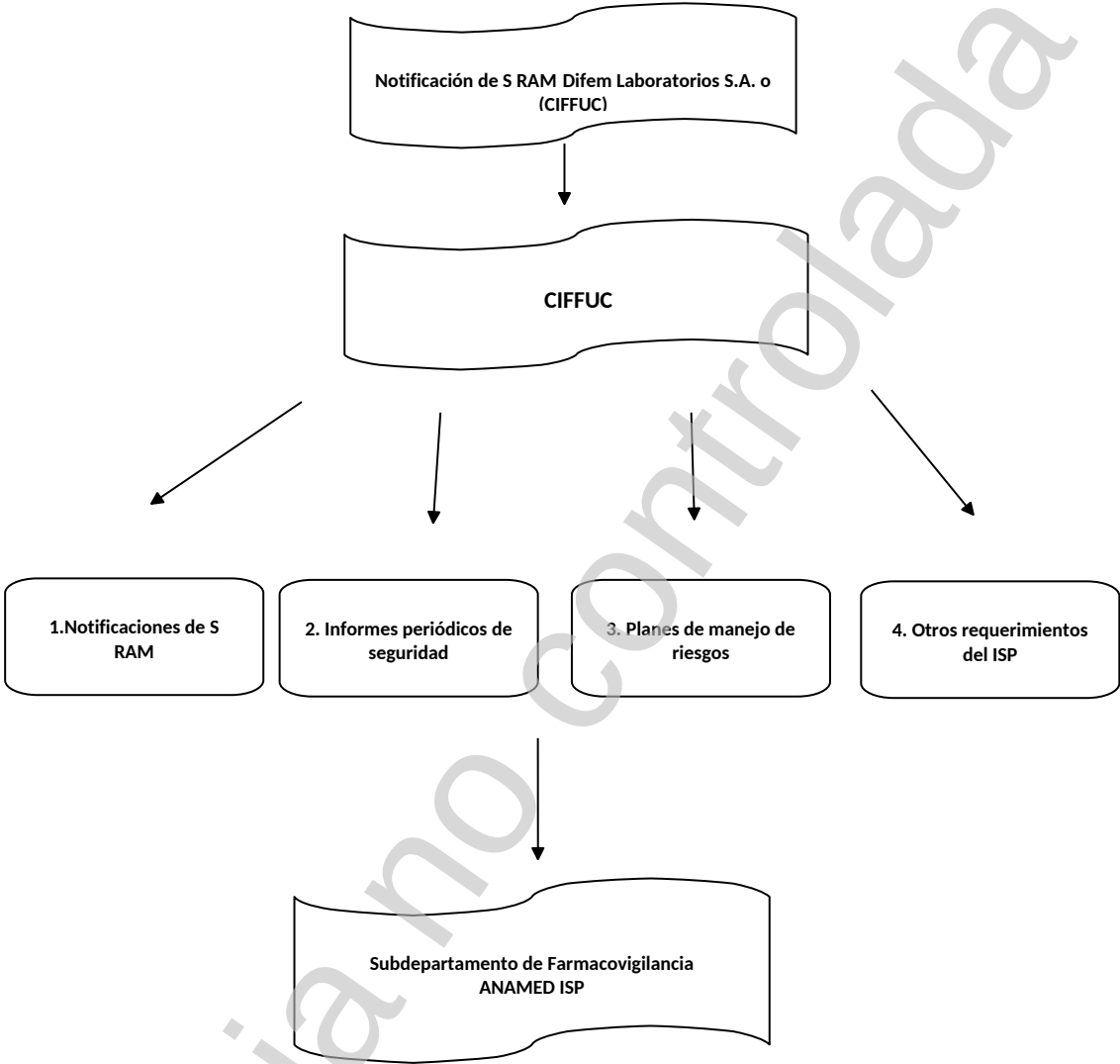
6.8 Notificaciones de Reacción adversa seria

- 6.8.1 Si la notificación es de una reacción adversa considerada seria, es decir, que sea mortal o que pueda poner en peligro la vida, implique incapacidad o invalidez grave, que tenga por consecuencia la hospitalización o prolongación de la misma, será responsabilidad del EFV investigar particularmente el caso y determinar un plan de acción a seguir, en un plazo máximo de 24 horas, a fin de dar respuesta oportuna a dicha notificación.
- 6.8.2 Dentro del plan de acción se debe considerar la evaluación y seguimiento del caso que permita entregar más información respecto de la reacción adversa.
- 6.8.3 Los datos del seguimiento deben quedar registrados en el formulario oficial y deben ser notificados a la autoridad reguladora mediante sistema Red-RAM indicando "seguimiento".

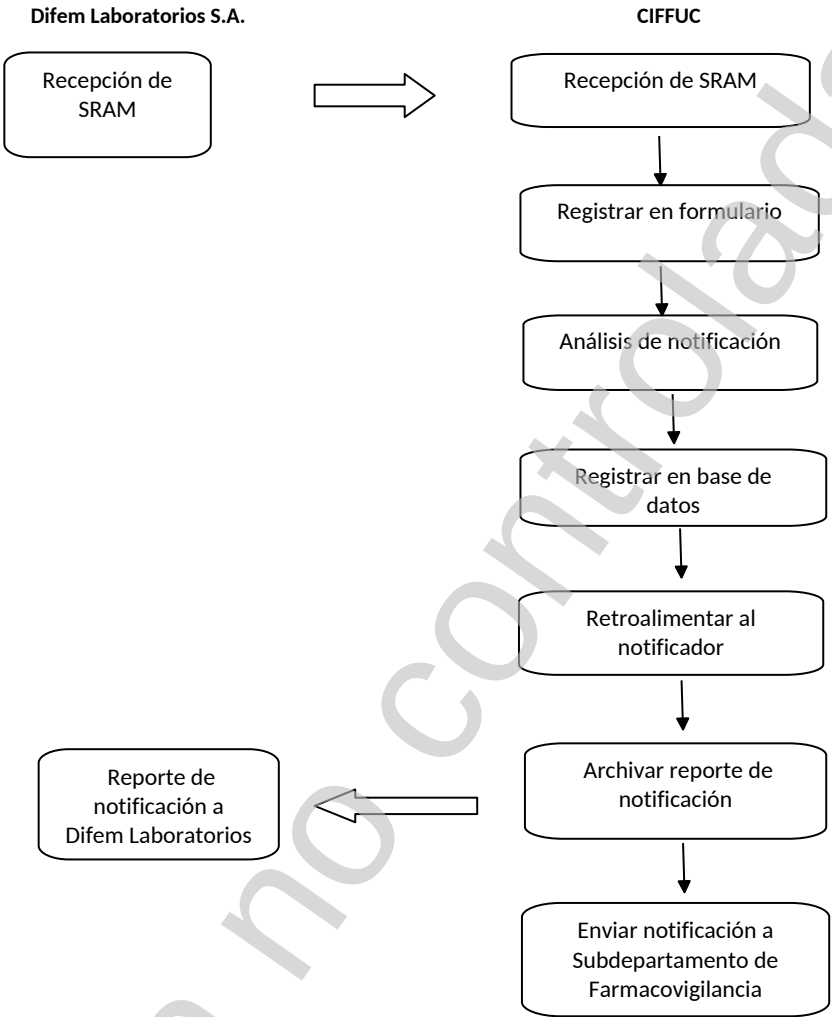
6.9 Relación Riesgo- Beneficio:

- 6.9.1 Se debe realizar un análisis constante de la relación beneficio-riesgo sobre la base de toda la información procedente de fuentes de datos apropiadas para el caso.
- 6.9.2 Se consideran fuentes de datos, toda información de seguridad proveniente de la Agencia Reguladora Nacional, registro de reacciones adversas tanto locales como de proveedores extranjeros y estudios post-comercialización realizados en productos registrados por Difem Laboratorios S.A.
- 6.9.3 Se debe realizar, además, búsqueda de información de seguridad de forma periódica en otras agencias reguladoras sobre nuevas señales, riesgos o potenciales problemas de seguridad que puedan tener un impacto sobre la relación beneficio-riesgo del medicamento. Los hallazgos de información deben ser registrados y archivados en la carpeta de Farmacovigilancia bajo el nombre "Evaluación B-R" como subcarpeta.
- 6.9.4 El instrumento básico establecido para informar periódicamente sobre el balance beneficio-riesgo del medicamento, es el Informe Periódico de Seguridad, no obstante, todo problema que surja producto de las actividades de FV y que pueda afectar la relación beneficio-riesgo debe ser notificado por el EFV mediante carta a la agencia reguladora, de forma inmediata posterior a la detección del riesgo. Lo último aplica para todos los medicamentos, estén estos sometidos o no a presentación de IPS.

VII.- FLUJO DE INFORMACION.



VIII.- FLUJO DEL PROCESO DE TRABAJO.



POS			
Título: Sistema de farmacovigilancia Difem Laboratorios S.A.		Sector: DT Farma	
Código: PF-DT-003	Versión: 6	Reemplaza a: 5	Página: 11 de 11

VII.- REFERENCIAS CRUZADAS

PF-DT-004 VV “Manejo de notificaciones de sospechas de reacción adversa.”
PF-DT-005 VV “Archivo de documentación de farmacovigilancia”.
PF-DT-006 VV “Envío de notificaciones a la entidad regulatoria”.
PF-DT-007 VV “Plan de capacitación de Farmacovigilancia”.
PF-DT-008 VV “Autoinspección del sistema de Farmacovigilancia”.
PF-DT-009 VV “Elaboración de planes de manejo de riesgos”.
PF-DT-010 VV “Elaboración de informes de seguridad”.

VIII.- HISTORICO DE MODIFICACIONES

Fecha	Versión	Motivo
2016/07	01	Creación del documento
2017/08	02	Actualización del documento, se describen las responsabilidades
2018/01	03	Descripción de responsabilidades y se incluye flujograma de respuesta frente a reporte de sospecha RAM
2020/04	04	Reemplaza a PF-AC-01
2020/08	05	Revisión y actualización del documento
2024/01	06	Actualización a formato F-002_v04 Formato Procedimiento Operativo Estándar.

IX.- Anexos.

- No aplica.