

Santiago, 07 de Julio de 2017.

Señores
Establecimientos de Salud
PRESENTE

De nuestra consideración


Por medio de la presente, certificamos a ustedes que Laboratorio Farmacéutico Medipharma Ltda., cuenta con un Programa de Farmacovigilancia para todos los productos comercializados. Por medio de este son reportados al Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF), pertenecientes al Instituto de Salud Pública.

Se extiende este Certificado para ser presentado en las Licitaciones Públicas.

Sin otro particular

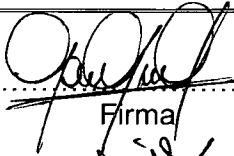
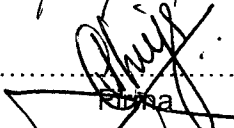
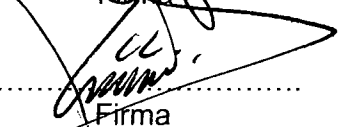



Marta Castillo T.
Director Técnico
MEDIPHARM LTDA.

| | | |
|---|--|---|
|  | PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR (POS) | Código : POS-DT-035 Versión : 01 Vigencia : 19 MAY 2015 Página : 1 de 12 |
| | FARMACOVIGILANCIA | |

FARMACOVIGILANCIA

COPIA NO CONTROLADA


| | | |
|--|--|------------------------------|
| Elaborado por: Jocelyn Quiroz Encargada de Aseguramiento de Calidad |  Firma | 15/05/2015 Fecha |
| Revisado por: Ashmita Ahuja R. Encargada de Asuntos Regulatorios |  Firma | 15/05/2015 Fecha |
| Aprobado por: Stefanie Romero C. Jefe Aseguramiento de Calidad |  Firma | 18.05.15 Fecha |

| | | |
|---|---|---|
|  | PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR (POS) | Código : POS-DT-035 |
| | FARMACOVIGILANCIA | Versión : 01 Vigencia : 19 MAY 2015 Página : 2 de 12 |

HISTORICO DE CAMBIOS:

| VERSIÓN | FECHA | DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO |
|---------|------------|---------------------------|
| 01 | 15/04/2015 | Elaboración del Documento |
| | | |
| | | |

COPIA NO CONTROLADA

| | | |
|---|--|--|
|  | PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR (POS) | Código : POS-DT-035 |
| | FARMACOVIGILANCIA | Versión : 01 Vigencia : 19 MAY 2015 Página : 3 de 12 |

1. OBJETIVO:

- Establecer un sistema de farmacovigilancia (FV) que permita recoger, analizar y distribuir información acerca de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) y establecer las medidas recomendadas para cada caso.
- Documentar y verificar la autenticidad de las notificaciones de sospechas de RAM hasta donde sea posible, manteniendo la fiabilidad y confidencialidad de los datos recolectados de forma segura en archivos debidamente custodiados.
- Responder oportunamente a los profesionales que realizaron notificaciones, estimulando su participación, además de atender a las diversas peticiones de información respecto a farmacovigilancia solicitada por los ellos, como también por parte de la autoridad sanitaria (ISP).
- Comunicar oportunamente a la autoridad las sospechas fundadas de todas las RAM de las que se tengan conocimiento, y que pudieran ser causadas por alguna de las especialidades farmacéuticas cuyo titular de registro es Medipharm Ltda.
- Mantener registro de todas las notificaciones tanto recibidas como enviadas, solicitudes y respuestas ofrecidas.

COPIA NO CONTROLADA

2. ALCANCE:


Aplica a todos los colaboradores de Medipharm Ltda., a fin de que cada vez que tomen conocimiento de una notificación espontánea de una sospecha de reacción adversa a medicamentos y esta sea comunicada al área correspondiente.

Comprende desde la notificación espontánea por parte del profesional de salud o cualquier persona natural, hasta la confirmación de la RAM, notificación a las partes interesadas y archivo.

3. RESPONSABILIDADES:

3.1. Es responsabilidad del Director Técnico:

- Garantizar que los colaboradores de la empresa tengan la formación e información adecuada a sus responsabilidades en materia de FV.
- Facilitar al responsable de FV el acceso a la información de cada especialidad farmacéutica periódicamente actualizada.

| | | |
|---|--|--|
|  | PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR (POS) | Código : POS-DT-035 |
| | FARMACOVIGILANCIA | Versión : 01 Vigencia : 19 MAY 2015 Página : 4 de 12 |

- Proveer los recursos comunicacionales necesarios para el asesoramiento de profesionales, pacientes y denuncias de RAM.
- Asegurar que se cumpla con lo establecido en este procedimiento.

3.2. Es responsabilidad del Encargado de Farmacovigilancia:

- Gestionar y notificar las sospechas de RAM, canalizando hacia el Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (**CENIMEF**).
- Llevar registro detallado de todas las sospechas de reacciones adversas recibidas.
- Responder las solicitudes de información de la autoridad, en relación a la seguridad de medicamentos.
- Acceder a información científica y de seguridad, actualizada, sobre los productos farmacéuticos cuyo titular de registro es Medipharm Ltda., informando al **CENIMEF**, del ISP, sobre eventos adversos, retiro del mercado o cualquier hecho relacionado.
- Preparar y presentar mensualmente al ISP, la información acerca de las sospechas de reacciones adversas en los respectivos formularios autorizados.
- Cooperar con el **CENIMEF** a favor de la seguridad de medicamentos.

COPIA NO CONTROLADA


4. DEFINICIONES:

4.1. Reacción Adversa a Medicamentos (RAM): respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el ser humano.

4.2. Reacción Adversa Inesperada: es una reacción adversa que no se menciona en la monografía del producto, o en los folletos de información al paciente o al profesional autorizados en el respectivo registro sanitario.

4.3. Causalidad: es la relación de asociación entre el medicamento administrado y el evento adverso observado. Para evaluar cada evento adverso se usará el método de causalidad de Naranjo.

4.4. 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.

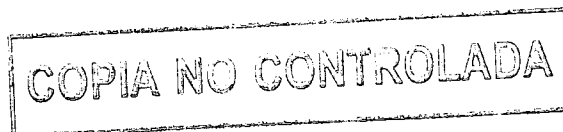
| | | |
|---|--|--|
|  | PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR (POS) | Código : POS-DT-035 |
| | FARMACOVIGILANCIA | Versión : 01 Vigencia : 19 MAY 2015 Página : 5 de 12 |

4.5. Algoritmo de causalidad: Instrumento para la evaluación de sospechas de RAM, incluye una serie de preguntas cerradas y permite unificar criterios de distintos evaluadores.

4.6. Centro Nacional de Farmacovigilancia: Corresponde a la sección del Instituto de Salud Pública de Chile responsable de coordinar el Programa Nacional de Farmacovigilancia.


4.7. IPS (Informe periódico de seguridad): documento que todos los titulares de registro sanitario de medicamentos tienen obligación de presentar al Instituto de Salud Pública en los casos en que éste determine. Su propósito es entregar, en forma periódica y consolidada, una actualización de los datos de seguridad, tanto nacionales como internacionales, de un producto farmacéutico, junto con el análisis correspondiente de la relación beneficio/riesgo.

5. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO:




5.1. Recepción y Registro de Notificaciones Espontáneas de Sospechas de RAM:

- El Notificador realiza la denuncia de sospecha de RAM por medio de los canales de comunicación disponibles para este fin (correo electrónico, teléfono, etc.).
- El encargado de FV recibe la notificación de sospecha de RAM y procede a verificar que se encuentren los siguientes datos principales, en caso de notificación escrita o solicitarlos cuando se trate de una notificación vía telefónica:
 - **Fecha y hora** de recepción de la sospecha de RAM.
 - **Identificación** del notificador, profesión, ciudad, establecimiento, y datos de contacto como correo electrónico, FAX y teléfono.
 - **Datos del paciente** al momento de ocurrir la presunta RAM.
 - Nombre del paciente, puede indicar nombre y apellido o las iniciales, la información entregada es totalmente confidencial.
 - Edad en años, en meses si paciente es menor de un año, y días si el paciente es menor de un mes.
 - Peso en kilogramos, si se desconoce el peso exacto indicar entre paréntesis la palabra aproximado (aprox).

| | | |
|---|--|--|
|  | PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR (POS) | Código : POS-DT-035 |
| | FARMACOVIGILANCIA | Versión : 01 Vigencia : 19 MAY 2015 Página : 6 de 12 |

- Talla en centímetros.
- Pertenencia pueblo originario (Mapuche, Diaguita, Rapa Nui, etc.)
- Establecimiento, unidad de servicio, u otro lugar donde se detecta la posible RAM.
- **Antecedentes clínicos relevantes**
- **Fármaco sospechoso:**
 - Nombre de marca y genérico.
 - Lugar de obtención del fármaco.(si es posible)
 - Presentación
 - Forma farmacéutica
 - Vía de administración.
 - Dosis administrada, unidad de medida y frecuencia de uso (ej. 200 mg 3 veces al día, vía oral)
 - Lote y fecha de vencimiento del fármaco sospechoso, en especial si es un producto biológico.
 - Indicación terapéutica del fármaco o motivo de la prescripción.
- **Fármacos concomitantes:** Incluir todos los medicamentos que el paciente consuma, ya sean recetados o automedicados, incluir también analgésicos, suplementos alimenticios, fórmulas para lactantes, vitaminas, “productos naturales” y hierbas, recabando los mismos antecedentes solicitados para el fármaco sospechoso. Debe indicarse si se desconocen estos datos o si el paciente no consume otros fármacos.
- **Presunta reacción adversa (RAM):**
 - Descripción del hecho ocurrido.
 - Signos y síntomas y su relación temporal al uso del fármaco.
 - Fecha Inicio y término de uso del fármaco sospechoso, o si el fármaco continua siendo administrado o readministrado.
 - Fecha inicio y término de la presunta RAM, reaparición si el fármaco fue readministrado.
- **Tratamiento, resultado y consecuencia de la RAM:** Si el paciente recibió tratamiento, suspensión del fármaco, ajuste de dosis. Si causó muerte, si hubo recuperación, y las consecuencias (secuelas).
- Si se ha informado a otra instancia además del titular del registro (ISP, Hospital, etc.)

COPIA NO CONTROLADA

| | | |
|---|---|---|
|  | PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR (POS) | Código : POS-DT-035 |
| | FARMACOVIGILANCIA | Versión : 01 Vigencia : 19 MAY 2015 Página : 7 de 12 |

- Completar formato de registro de sospecha de RAM (ver Anexo N°1) con todos los datos entregados, en caso de faltar información se debe contactar al notificador para completar.
- Revisar la información entregada contra formularios ya enviados, para evitar duplicidad de notificaciones.
- Asignar código al formato de registro se sospecha de RAM, para evaluación del caso, e ingresar datos en planilla Excel Base de datos de uso interno de Medipharm (Anexo N°7).
- Enviar acuse de recibo al notificador, se guardará una copia electrónica de esta notificación e impresión de la misma junto a la ficha de sospecha de RAM.


5.2. Evaluación de la información, confirmación y clasificación de las sospechas de RAM:

- Clasificar la supuesta RAM según severidad (Naranjo C. et al, 1991) (Anexo N°2):
 - Leves
 - Moderadas
 - Graves
 - Letales

COPIA NO CONTROLADA

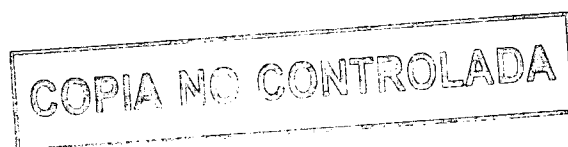
Para continuar con el análisis se consideraran primero las reacciones graves, luego el resto en orden decreciente.

- El encargado de FV realizará una búsqueda y revisión bibliográfica en fuentes afines sobre la sospecha y sus antecedentes. Todo resultado de búsqueda con información que aporte a la investigación, quedará adjunto a la ficha de seguimiento.
- Evaluar la causalidad de la presunta RAM con los datos existentes utilizando el algoritmo de Naranjo y Col (Anexo N°3), consiste en responder una serie de preguntas relacionadas con el paciente y el fármaco sospechoso.
 1. Probada
 2. Probable
 3. Posible
 4. Dudosa
- Confirmar la RAM: Cuando el análisis de causalidad revela en su resultado “Probada” la RAM se da como confirmada.
- La ficha completa con todos los antecedentes de la notificación será catalogada y clasificada para su mantenimiento en archivo de acuerdo a la gravedad de RAM.


| | | |
|---|--|--|
|  | PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR (POS) | Código : POS-DT-035 |
| | FARMACOVIGILANCIA | Versión : 01 Vigencia : 19 MAY 2015 Página : 8 de 12 |

- Se dará atención a las notificaciones sobre productos nuevos (principios activos nuevos con menos de 5 años de comercialización).
- Los formularios de notificaciones serán archivados y resguardados por el encargado de farmacovigilancia. Para posteriormente ser evaluados a nivel de causas relacionadas con el uso del medicamento o la posibilidad de un defecto en la calidad del producto.
- Una vez clasificada y comprobada la RAM ingresar estos datos a la planilla Excel Base de datos. Y toda información relevante se ingresa en el ítem observaciones.

5.3. Notificación de la sospecha de RAM a ISP:



- Una vez probada la existencia de la RAM, es obligatorio realizar la notificación a la entidad de salud correspondiente, en este caso todas las notificaciones serán informadas al ISP Subdepartamento de Farmacovigilancia dependiente de ANAMED, específicamente CENIMEF (Resolución N° 1093/1993).
- Se debe comunicar toda RAM de la que se tome conocimiento, sea **grave, inesperada** o que involucre medicamentos de reciente comercialización (que se encuentre a menos de 5 años de su introducción en Chile), **de forma inmediata** (dentro 72 horas máx.) y en cualquier caso en un plazo máximo de 15 días a partir de la toma de conocimiento de la notificación espontánea. Las sospechas de RAM que no cumplan alguno de los criterios mencionados en el párrafo anterior, deberán ser notificadas en forma mensual dentro de los 5 primeros días hábiles del mes siguiente al que se informa.
- La notificación debe hacerse en el Formulario de Notificación de Reacciones Adversas (Anexo N°4), proporcionado por ISP.
- Completar el formulario según **Instructivo de llenado para formulario de notificación de reacciones adversas a medicamentos**.
- Las notificaciones podrán ser enviadas por uno de los siguientes medios:
 - A través de mail, como archivo adjunto, al correo electrónico cenimef@ispch.cl.
 - A través de oficina de partes, a la dirección Avda. Marathon 1000, Ñuñoa, Santiago, dirigido al subdepartamento Farmacovigilancia.
 - A través del fax +56 2 25689669
- Los seguimientos de las reacciones adversas enviadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia, deben describir en el apartado de descripción de la RAM, la fecha del

| | | |
|---|--|--|
|  | PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR (POS) | Código : POS-DT-035 |
| | FARMACOVIGILANCIA | Versión : 01 Vigencia : 19 MAY 2015 Página : 9 de 12 |

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. Es recomendable enviarlas siempre en correo aparte de las notificaciones iniciales, detallando en el asunto del correo que se trata de un seguimiento.


5.4. Comunicación mensual de sospechas de reacciones adversas a medicamentos:

- Las notificaciones que no califican dentro de la categoría de envío inmediato o dentro del plazo de 15 días (sospechas de RAM graves, inesperadas o de productos de reciente comercialización) se deben informar de forma mensual, mediante notificaciones individuales, de forma acumulada durante los primeros 5 días hábiles del mes inmediatamente posterior al de la recepción de las notificaciones espontaneas (ej. Notificaciones del mes de Enero se envían los primeros 5 días hábiles de Febrero).
- Revisar todas las fichas archivadas con las sospechas de RAM informadas y no informadas, para realizar.
- En conjunto con el acumulado de notificaciones señaladas previamente, se debe enviar un resumen mensual de las actividades relacionadas a la gestión de las sospechas de RAM recibidas por el titular del registro farmacéutico durante el mes anterior, cumpliendo con el formato entregado por ISP (Anexo N°5).
 - En caso de no recibir notificaciones que califiquen para su información en el envío mensual, de igual manera se presenta el resumen.
 - En caso de no recibir sospechas de RAM durante el periodo a informar, se debe señalar **0** en los ítems requeridos.
- Se debe enviar por medio de la Oficina de Partes o vía correo electrónico a la dirección cenimef@ispch.cl
- Archivar copia del informe mensual enviado al ISP.

COPIA NO CONTROLADA

5.5. Informes Periódicos de Seguridad:

Cuando un nuevo medicamento se somete a registro sanitario, la demostración de su eficacia y la evaluación de su seguridad están basadas en estudios clínicos realizados con un número restringido de pacientes. La exclusión, al menos inicialmente, de ciertos pacientes de alto riesgo, la ausencia de tratamientos de duración prolongada y la limitación de medicamentos

| | | |
|---|--|---|
|  | PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR (POS) | Código : POS-DT-035 |
| | FARMACOVIGILANCIA | Versión : 01 Vigencia : 19 MAY 2015 Página : 10 de 12 |

concomitantes, impide una evaluación completa del perfil de seguridad del fármaco. Con el fin de disponer de información real acerca de la seguridad de un medicamento y de su relación beneficio/riesgo, es importante realizar una vigilancia estrecha de los medicamentos, especialmente durante los primeros años de comercialización, por lo que la elaboración de un documento que contenga la información de seguridad de un periodo determinado, impulsa un proceso de revisión periódica del perfil beneficio/riesgo de los medicamentos, el que involucra al titular del registro sanitario y a la agencia reguladora, lo que la hace una actividad compartida.

Dicho documento debe abordar el análisis de los eventos adversos, revisión de los datos acumulados, presentar los datos de seguridad obtenidos de estudios y cualquier otra información relevante de seguridad del fármaco; esto permite a los Titulares de Registro llevar a cabo análisis que permiten identificar precozmente problemas de seguridad y, a su vez, proponer intervenciones de prevención o minimización de los posibles problemas detectados. Favorecen la evaluación global de un producto farmacéutico, ya que presenta la experiencia mundial sobre la seguridad de un medicamento en un tiempo definido.


COPIA NO CONTROLADA

El objetivo principal de estos informes es:

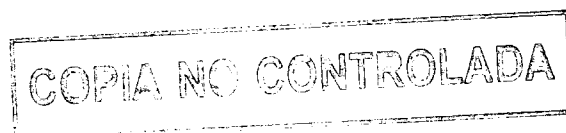
- Dar a conocer toda la información de seguridad relevante.
- Relacionar estos datos a los pacientes expuestos.
- Informar la condición de venta en diferentes países y cualquier medida adoptada, en relación a su seguridad
- Crear periódicamente la oportunidad para una reevaluación completa de la seguridad del producto.
- Identificar situaciones que puedan llevar a cambios en relación al perfil de seguridad del fármaco.
- Comunicar la información disponible al Subdepartamento Farmacovigilancia del ISP.

Este documento cuenta con un formato establecido en la Resolución N° 108 de 2013 de Instituto de Salud Pública y modificado por la Resolución N°2741 de 2013 de Instituto de Salud Pública. El resumen de este formato se encuentra en el Anexo N°6.

Todos los IPS deben ser enviados, en inglés o español, con excepción del resumen ejecutivo, que debe redactarse siempre en español, debe entregarse en formato digital a través de la oficina de partes u otro medio que asegure la trazabilidad al ISP.


| | | |
|---|---|--|
|  | PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR (POS) | Código : POS-DT-035 |
| | FARMACOVIGILANCIA | Versión : 01 Vigencia : 19 MAY 2015 Página : 11 de 12 |

- Director Técnico o Encargado de Farmacovigilancia es el responsable de reunir la información necesaria para elaborar el IPS para los productos nuevos registrados cuya fecha de salida al mercado mundial no exceda los 5 años.
- Elaborar el IPS según formato requerido.
- Enviar IPS a la autoridad competente.
- Revisar periódicamente la información del producto para actualizaciones en su perfil de seguridad.



6. REFERENCIAS

- 6.1. Decreto Supremo N° 3 de 2010 del Ministerio de Salud. Aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano.
- 6.2. Norma General Técnica N°140 del Ministerio de Salud sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos farmacéuticos de uso Humano.
- 6.3. Resolución N° 1287 de 2012 del Instituto de Salud Pública; Modifica los plazos para presentar ante el ISP las sospechas de reacciones adversas para los titulares de registro sanitario.
- 6.4. Ordinario N°0387 de Instituto de Salud Pública; Uniforma el modo de dar cumplimiento a los requerimientos de notificación y comunicación mensual de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de los titulares de registro sanitario.
- 6.5. Resolución N° 108 de 2013 de Instituto de Salud Pública; Aprueba instructivo de farmacovigilancia para la elaboración de los informes periódicos de seguridad elaborado por el departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile.
- 6.6. Resolución N°2741 de 2013 de Instituto de Salud Pública; Modifica la resolución exenta N°108, de 14 de Enero de 2013, que aprueba el instructivo de farmacovigilancia para la elaboración de los informes periódicos de seguridad.
- 6.7. Organización Panamericana de la Salud; Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas, 2010.

| | | |
|---|---|--|
|  | PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDAR (POS) | Código : POS-DT-035 |
| | FARMACOVIGILANCIA | Versión : 01 Vigencia : 19 MAY 2015 Página : 12 de 12 |

7. ANEXOS

| Nº | CÓDIGO | NOMBRE DEL DOCUMENTO |
|----|-------------|---|
| 01 | Form-DT-001 | Ficha de notificación espontanea de RAM de uso interno Medipharm |
| 02 | Form-DT-002 | Clasificación de severidad del RAM (Naranjo C. et al, 1991). |
| 03 | Form-DT-003 | Algoritmo de Naranjo y col. (1981) |
| 04 | --- | Notificación sospecha de reacción adversa a medicamentos (RAM) |
| 05 | Form-DT-004 | Comunicación mensual de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de los titulares de registro sanitario. |
| 06 | Form-DT-005 | Elaboración de Informes periódicos de seguridad |
| 07 | Form-DT-006 | Planilla Excel como base de datos de notificaciones de sospechas de RAM |

COPIA NO CONTROLADA