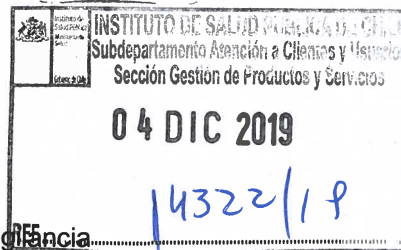


Santiago., 03 de diciembre de 2019

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



Para: Dra. QF. Juan Roldán S.  
Jefe Subdepartamento de Farmacovigilancia

Estimado:

Por intermedio de la presente nos dirigimos a usted para reiterar que el responsable de Farmacovigilancia en Synthon Chile Limitada es la **Q.F. Dahiana Valladares Sepúlveda** Rut: 16734598-0 cuyas vías de contacto son las siguientes:

**Correo electrónico:** [dahiana.valladares@synthon.com](mailto:dahiana.valladares@synthon.com)  
**Fono:** 224890674

Y que, en su ausencia, quien tomaría la responsabilidad del sistema de Farmacovigilancia de la compañía en conjunto con todas las actividades es **Q.F. Carolina Aravena I.** Rut: 13828279-1 cuyas vías de contacto son las siguientes:

**Correo electrónico:** [carolina.aravena@synthon.com](mailto:carolina.aravena@synthon.com)  
**Fono:** 224990825

Sin otro particular, le saluda atentamente

Carolina Aravena Ibarra  
Químico Farmacéutico  
Rut: 13.828.279-1

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

Dahiana Valladares

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



## Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

Effective

Author(s): Dahiana Valladares S.

## Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

<b>1</b>	<b>Índice</b>	
1	Índice	2
2	Histórico de cambios	3
3	Objetivo	6
4	Alcance	6
5	Definiciones	6
6	Responsabilidades	9
7	Procedimiento	10
7.1	Farmacovigilancia Relacionada a medicamentos	10
7.1.1	Formas para detectar una RAM	11
7.1.2	Métodos para detectar una RAM	12
7.1.3	Sospecha de una reacción adversa	13
7.1.4	Recepción de RAM	13
7.1.5	Notificación de sospechas de RAM	15
7.1.6	Evaluación de notificaciones	23
7.1.7	Seguimiento de casos notificados	30
7.1.8	Seguridad de Medicamentos	33
7.1.9	Plan de manejo de Riesgos	34
7.1.10	Informes periódicos de Seguridad	35
7.1.11	Modificaciones Perfil de seguridad de los medicamentos	37
7.1.12	Evaluación riesgo/beneficio de los medicamentos	39
7.1.13	Criterios generales de búsqueda de información de literatura científica para realizar evaluación riesgo beneficio	43
7.1.14	Filtros de búsqueda	43
7.2	Farmacovigilancia Relacionada a Dispositivos Médicos: Tecnovigilancia	44
7.3	Farmacovigilancia relacionada a Productos Cosméticos: Cosmetovigilancia	44
7.4	Manejo de la información de Farmacovigilancia.	44
7.5	Codificación Reporte Notificación de Sospecha de Reacciones Adversa a Medicamentos.	44
7.6	Codificación informe de evaluación de seriedad/causalidad de las sospechas de RAM	45
7.7	Codificación de Reportes Plan de Manejo de Riesgo de Medicamentos.	45
7.8	Codificación de Informes periódicos de Seguridad de Medicamentos.	46
7.9	Capacitaciones de Farmacovigilancia tanto para el personal de Synthon Chile como para externos	46
8	Referencias	47
9	Anexos	47

**2 Histórico de cambios**

Número de Versión	Motivos
6.0	<p>Punto 4 Alcance: Se agrega dispositivos médicos y cosméticos.</p> <p>Punto 5 Definiciones: Se elimina clasificación de causalidad ya que esta es descrita en la evaluación causalidad dentro del procedimiento; Se ajusta definición de subdepartamento de Farmacovigilancia; Se ajusta definición de recall, incluyendo definición que aparece en el instructivo de retiro de mercado del ISP.</p> <p>Punto6: Se agrega a las responsabilidades el sistema de Tecnovigilancia y cosmetovigilancia: dentro de las responsabilidades del encargado estas se ajustan y se elimina el detalle de la responsabilidad dejándolas en el anexo N° VII; se incluye la disponibilidad y acceso a la base de datos de Farmacovigilancia al encargado y back up como 24/7.; como responsabilidad del departamento de asuntos regulatorios se agrega iniciar el retiro de mercado cuando aplique.</p> <p>Punto 7.1.1: Se crea tabla de informacion eliminando el texto anterior, es decir, se modifica formato.</p> <p>Punto 7.1.2 Se incluye información sobre Farmacovigilancia activa, incorporando ejemplo de Lodux.</p> <p>Punto 7.1.3 se modifica título de Identificación de una reacción adversa a Sospecha de una reacción adversa. Se elimina figura n°1.</p> <p>Punto 7.1.4 se actualiza información indicando que son 6 vías para recepcionar una RAM.</p> <p>Punto 7.1.5.1 se incluye WI.CL01.82264 para cosméticos y WI.CL01.82263 para sistema de Tecnovigilancia.</p> <p>Punto 7.1.5.4 Se incluye como codificar una RAM innotificable e inclusión de dicha RAM innotificable en la base de datos correspondiente.</p> <p>Punto 7.1.5.5 Se incluye información que cuando se trate de RAM enviadas a licenciantes o proveedores, se deberá completar la información en inglés. Además, se modifica el formato de la información enumerando cada ítem.</p> <p>Punto 7,1.5.6 Se actualiza título de medios disponibles para enviar las notificaciones de sospecha de RAM al centro nacional de Farmacovigilancia a Medios disponibles para enviar las notificaciones de sospecha de RAM al centro nacional de Farmacovigilancia al ISP. Se elimina el flujo de notificaciones de vacunas.</p> <p>Punto 7.1.6: se agrega información en la clasificación condición/no clasificada. Se incorpora información de sustento ante la evaluación de causalidad (efecto de retirada del fármaco sospechoso, efecto de re administración del fármaco sospechoso y existencia de una causa alternativa).</p> <p>Punto 7.1.6.1 Se elimina información de evaluación de causas que se relacionan a la falla terapéutica, ya que esto se explica en el esquema n°2.</p> <p>Punto 7.1.7 Se agrega que se generaran alertas en el correo Outlook para evitar el olvido de realizar seguimiento a las RAM.</p> <p>Se agrega el punto 7.1.7.2 Manejo de situaciones especiales que no contemplan una reacción adversa.</p>

## Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

	<p>Punto 7.1.9.2 se incluye que el periodo de 12 meses puede verse alterado debido a que el producto evaluado no ha sido comercializado será difícil medir y evaluar las acciones estipuladas para minimizar el riesgo o en el caso que no exista nueva información de seguridad que modifique dicho PMR.</p> <p>Punto 7.1.11.1 se incluye información relacionada a medidas a considerar ante un riesgo beneficio desfavorables o alertas internacionales, como retiro de mercado, entre otros.</p> <p>Punto 7.1.12 se incluye envío de consulta a infomedicamento 2 veces al mes acerca de RAM recibidas de los productos que por contrato soliciten una revisión de la página de autoridad chilena.</p> <p>Se agrega el punto 7.1.13 criterios generales de búsqueda de información de literatura científica para realizar evaluación de riesgo/beneficio.</p> <p>Punto 7.2 se elimina información relacionada a Tecnovigilancia y se incluye WI.CL01.82263</p> <p>Se elimina punto 7.2.2, 7.2.1, 7.2.3.1, 7.2.3.2</p> <p>Punto 7.3 se elimina información relacionada con cosmetovigilancia y se incluye WI.CL01.82264</p> <p>Se incluye punto 8 Capacitaciones de Farmacovigilancia tanto para el personal de Synthon Chile como para externos</p> <p>Se elimina punto 9 R&amp;U</p> <p>Se modifica información de anexo VII responsabilidades del encargado de farmacovigilancia y su back up y el anexo VIII a Cómo establecer comunicación con la autoridad sanitaria</p> <p>Se eliminan anexos: VIII, IX y X</p>
7.0	<p>Punto 5 Definiciones. Se completa definición notificación espontánea alineándola al instructivo de notificación de RAM del ISP sexta edición 2020. Se incluye la definición de: Tipo de reporte de estudio, Tipo de reporte “otros” y Tipo de reporte “desconocido”, previsibilidad, riesgo, relación temporal, señal y verificación. Se ajusta definición de forma de Reacción adversa seria a medicamento, reacción adversa inesperada según lo indicado en el instructivo de notificación de RAM del ISP sexta edición 2020.</p> <p>Se eliminan todas las definiciones relacionadas a dispositivos médicos, Tecnovigilancia, ya que estas se declaran en la WI.CL01.82263 mencionada en este procedimiento.</p> <p>Punto 6 responsabilidades: se ajusta responsabilidad del departamento de Aseguramiento de calidad relativo a colaborar de un retiro de mercado.</p> <p>Punto 7.1: se agrega información relativa a ejecución de auditorías a empresas de FV externa.</p> <p>Punto 7.1.2 se incluye que el programa de dispensación de Lodux® se llevará a cabo mediante la WI.CL01.89967. se incluye lo relativo a programa soporte pacientes Cordoxene®, declarando que éste se lleva a cabo mediante la WI.CL01.89966</p> <p>Punto 7.1.3 Se ajustan criterios mínimos de una RAM según ultimo instructivo del ISP (cambia en forma no fondo)</p> <p>Punto 7.1.4 punto 2 vía telefónica: se declara que el Form02.SOP.CL01.RA.195, se utilizará para obtener la información de la RAM que el indica, y quedará a criterio del</p>

## Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

encargado de farmacovigilancia completarlo.; punto 4 distribuidores: se añade medio de contacto para notificar RAM proveniente de distribuidores; punto 5 Hallazgos de literatura: se incluye que esta notificación se puede desencadenar por parte Drug Safety; se incluye el punto 7 Programa soporte paciente u otro como medio de comunicación para notificar una RAM. En el punto 7.1.4 se indica que el encargado de Farmacovigilancia deberá obtener la información que se declara en el formulario form02.SOP.CL01.RA.105 dejando a criterio del encargado de FV utilizar o no dicho formulario para la pesquisa. Se incluye que en el caso de utilizar dicho form, podrá ser completado vía digital (home office por pandemia), en cuyo caso, se deberá verificar el documento mediante la impresión y firma de puño y letra del encargado de FV.

Punto 7.1.5.2 se indica que debido al home office los respaldos puede quedar solo de forma digital. Se incluye que la notificación de reporte mensual de RAM puede hacerse vía correo electrónico [ispprestaciones@ispch.cl](mailto:ispprestaciones@ispch.cl)

Punto 7.1.5.5 se ajusta información de declarar en la notificación de RAM según último instructivo del ISP para notificar RAM sexta edición 2020.

Punto 7.1.5.6 se elimina notificar por fax (se alinea con el ultimo instructivo del ISP para notificar RAM sexta edición 2020.)

Punto 7.1.5.7 se incluye que notificación a otras Sities de Synthon puede hacerse mediante el formulario red RAM del ISP traducido y/o formulario CIOMS.

Se incorpora punto 7.1.8.1 gestión de señales

Se modifica punto 7.1.9.2 en cuanto a frecuencia de presentación de PMR de 12 meses a 36 meses.

Punto 7.1. 12 se modifica frecuencia de evaluación riesgo beneficio de semestral a anual.

Se modifica punto 7.7 codificación de reportes PMR, se incluye codificación dada por Myqumas.

Se modifica punto 7.8 codificación de reportes IPS, se incluye codificación dada por Myqumas.

Se actualiza anexo V

Se modifica flujograma de FV, Anexo XII

### 3 Objetivo

Este procedimiento tiene como objetivo describir el sistema de Farmacovigilancia realizado en Synthon Chile y/o 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 la 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 y vigilancia relacionadas con cualquier producto farmacéutico/dispositivo médico/cosmético comercializado por Synthon Chile y/o 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.

**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.

**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 pública 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, cuya finalidad es actualizar la información de seguridad de un medicamento y que, en otros 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 Espontánea (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. Corresponde al caso que es identificado en forma espontánea, es decir se produce sin haber una búsqueda sistemática de casos y, una vez identificado, se decide notificar.

**Tipo de reporte de “Estudio”:** Corresponde a un caso que se identifica a través de una búsqueda activa o sistemática de casos, es decir, es detectado con una metodología aplicada, la cual está destinada a detectar y recolectar la información de todos los casos que se produzcan en la muestra o población seleccionada. Puede tratarse de estudios clínicos, estudios de utilización de medicamentos, estudios farmacoepidemiológicos, estudios farmacoeconómicos, monitoreo intensivo, entre otros.

**Tipo de reporte “otros”:** Esta clasificación está destinada a clasificar los reportes que no corresponden a un caso espontáneo ni provienen de un estudio (ejemplo: un programa de apoyo de seguimiento de pacientes).

**Tipo de reporte “Desconocido”:** corresponde a la clasificación de los reportes obtenidos de literatura, en los que no se puede determinar el origen de la detección o bien existe la duda de si provienen de una detección espontánea o de estudio.

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

**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.

**Previsibilidad:** Se refiere a cualquier evento previsible y, por ende, evitable. En farmacovigilancia está ligado al concepto de error de medicación.

**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:** Cualquier RAM que cumpla una de las siguientes condiciones:

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

**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 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.

**Relación 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.

**Riesgo:** Es la probabilidad de ocasionar un perjuicio, que normalmente se expresa como un porcentaje o una razón.

**Relación temporal:** Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de la reacción adversa

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

**Señal:** información comunicada sobre una posible relación causal entre un evento adverso y un medicamento, siendo dicha relación previamente desconocida o documentada de forma incompleta. Generalmente se necesita más de un reporte para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información.

**ISP:** Instituto de Salud Pública de Chile.

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

**Subdepartamento de Farmacovigilancia:** Entidad encargada de la Farmacovigilancia de los productos registrados y comercializados en Chile. Corresponde a una división de ANAMED.

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

**Responsable de Farmacovigilancia local:** Asesor técnico/encargado 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 Ltda.

**Recall/ retiro:** Acción encaminada a la retirada inmediata y efectiva del mercado de determinado(s) lotes(s) del(los) medicamento(s) con sospecha o comprobación de falla o desvíos de calidad, que pueden representar un riesgo para la salud, o por la cancelación del registro sanitario relacionado con la seguridad y eficacia del producto, para ser implementada por el titular del registro y sus distribuidores.

**Verificación:** Los procedimientos que se realizan en Farmacovigilancia para asegurar que los datos contenidos en una notificación coinciden con las observaciones originales

## 6 Responsabilidades

**Receptor de la RAM:** Toda persona de la compañía que reciba información de una reacción adversa a medicamento 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/Tecnovigilancia/cosmetovigilancia (según aplique) y de la información de seguridad de medicamentos/dispositivos médicos/cosméticos notificadas. Todas las actividades correspondientes a la Farmacovigilancia/ Tecnovigilancia/cosmetovigilancia (según aplique) podrán ser delegadas al responsable local de Farmacovigilancia en Synthon Chile y/o Synthon Pharma Ltda.

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.

Es responsable de verificar y/o revisar que la información notificada a la autoridad, 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, evaluación, ingreso a la base de datos interna y reporte a las entidades correspondientes, de toda RAM/Incidente de calidad (entre otros) de la que tome conocimiento. Cuando se trate de información relacionada a productos farmacéuticos, cosméticos y/o dispositivos médicos que cuenten con licencia Synthon y/o correspondan a otros proveedores, será el encargado de notificar la información al licenciante y/o proveedor que corresponda. *(Ver Anexo VII para ver funciones en el sistema de Farmacovigilancia del Encargado y su Back Up).*

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 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 y Back up del Encargado:

**Nombre:** Carolina Aravena I

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

**E-mail:** [carolina.aravena@synthon.com](mailto:carolina.aravena@synthon.com)

**Contacto:** +56 2 2499 0825

**Celular:** +56984392879

Datos de Encargado de FV:

**Nombre:** Dahiana Valladares S.

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

**E-mail:** [Dahiana.valladares@synthon.com](mailto:Dahiana.valladares@synthon.com)

**Contacto:** +56 2 2499 0674

**Celular:** +56961900911

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. Es importante mencionar, que el back up cubre todas las actividades/responsabilidades de farmacovigilancia en ausencia del encargado de Farmacovigilancia (*Ver Anexo VII*).

La disponibilidad y/o acceso a la base de datos de farmacovigilancia/Tecnovigilancia/cosmetovigilancia y de documentación relacionada, tanto del encargado como del back up es 24/7. Dicha disposición también aplica al teléfono móvil y al acceso del correo electrónico.

**Departamento de Aseguramiento de la calidad:** Departamento responsable de responder ante un evento adverso relacionado con la calidad del producto y colaborar en la ejecución de un retiro de mercado (cuando aplique).

**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, iniciar proceso de retiro de mercado (cuando aplique), 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, evaluación, tratamiento y seguimiento 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/proveedores. Este sistema está a cargo del Director Técnico de la compañía y/o del encargado de Farmacovigilancia designado para realizar esta labor; o en su defecto, un profesional del área de la salud debidamente 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 Ltda. 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.

Dichas empresas están sujetas a auditorias de farmacovigilancia por parte de Synthon Chile cuya frecuencia de ejecución estará dada según lo pactado en el acuerdo y/o contrato de Farmacovigilancia.

### 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 en base a testigos primarios secundarios:

Testigo Primario		Testigo Secundario
Detección subjetiva	Detección Objetiva	
Corresponden a las quejas o reclamos de paciente ante el uso de un medicamento.	Corresponde 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 diagnóstico (ej. Pruebas de memoria alteradas)	Es aquel que recibirá la información del testigo primario con las limitación propia 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 que se tome conocimiento, como también es importante, tratar de entrevistar a la

persona que presento el evento adverso y/o a su familia, con la finalidad de extraer la mayor y más completa información posible sobre el evento adverso desencadenado en el paciente.

### 7.1.2 Métodos para detectar una RAM

En Synthon actualmente contamos con 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 espontanea 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 más 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 espontanea, 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.

Cabe mencionar que el producto farmacéutico Lodux® cuyo principio activo es Clozapina, lleva de la mano un “tipo” de Farmacovigilancia activa en relación al manejo de su dispensación, ya que contamos con un sistema de Farmacovigilancia externo que nos permite pesquisar reacciones adversas, errores de medicaciones, etc. durante el proceso de dispensación. Esto se realiza con la finalidad de dar cumplimiento de la norma técnica n°50. La descripción programa de dispensación para Lodux® se encuentra documentado bajo la Working Instruction WI.CL01.89967.

Junto a lo anterior, disponemos de un programa soporte pacientes esclerosis múltiple para aquellos pacientes que hagan uso de nuestro producto farmacéutico Cordoxene® (glatiramer acetato), que nos permite además de brindar apoyo al paciente acerca de su tratamiento, pesquisar reacciones adversas relacionadas al medicamento. El procedimiento que detalla el programa soporte pacientes se describe en la working instruction WI.CL01.89966.



### 7.1.3 Sospecha de una reacción adversa

Existen “elementos mínimos” que se requieren para determinar que estamos ante una sospecha de posible reacción adversa con carácter notificable:

- 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

### 7.1.4 Recepción de RAM

En nuestro Sistema de Farmacovigilancia la recepción de una sospecha de reacción adversa de algunos de nuestros medicamentos se puede canalizar con el laboratorio mediante las siguientes vías:

**1) KAM (Key Accountant Manager) :** 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](mailto:Farmacovigilancia.Chile@synthon.com) y/o completar formulario electrónico en la plataforma de Farmacovigilancia disponible en la pagina [www.synthon.com](http://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.

**2) Llamado Telefónico:** El llamado telefónico será recepcionado por el área de atención al 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 obtener la información que se indica en el formulario *Form 02.SOP.CL01.RA.195*.

**3) 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.

**4) 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. Los distribuidores que tomen conocimiento de alguna sospecha de reacción adversa a alguno de nuestros medicamentos, deberán notificarlo mediante el correo de [farmacovigilancia.chile@synthon.com](mailto:farmacovigilancia.chile@synthon.com), vía telefónica al servicio al cliente y/o hacer uso de

la plataforma digital [www.synthon.cl/farmacovigilancia](http://www.synthon.cl/farmacovigilancia) completando el formulario dispuesto para tal fin.

**5) 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. Esta situación también se puede iniciar por parte de nuestro sistema de farmacovigilancia corportativo Drug safety, quienes, en su búsqueda sistemática de literatura, pueden encontrar información relacionada a nuestros activos/productos.

**6) 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](mailto: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 público general, existe un ítem de Farmacovigilancia donde al hacer click, se abre un formulario donde los usuarios de nuestros productos, pueden reportar su sospecha a RAM.

**7) Programas Soporte paciente u otros:** Synthon Chile Ltda y/o Synthon Pharma Ltda. Puede tomar conocimiento de alguna sospecha de reacción adversa a través de los programas de soporte que Synthon Chile tiene disponible. Por lo anterior, dichos programa se convierten en un canal de comunicación de sospecha de reacciones adversas de los medicamentos para los que ofrecen el beneficio.

Luego que la sospecha de reacción adversa sea recepcionada por el encargado de Farmacovigilancia (o 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.

Cabe mencionar que independiente sea el medio de recepción de la RAM, el encargado de Farmacovigilancia deberá obtener de la pesquisa la información que se declara en el formulario Form02.SOP.CL01.RA.195. Es importante mencionar que quedará a criterio del Encargado de farmacovigilancia hacer uso o no de este formulario para pesquisar la reacción adversa de la que esté tomando conocimiento (podrá o no completar dicho formulario). En el caso que dicho formulario no



sea utilizado, la información pesquisada se podrá verificar con el formulario de sospecha de notificación de RAM notificado al ISP. En aquel caso que el formulario sea utilizado, el formulario podrá ser completado tanto de forma escrita y/o completado de forma digital (completado con editor Text. En caso de ser necesario, como, por ejemplo: home office en pandemia). En este último caso, el formulario deberá ser impreso y firmado (de puño y letra) por el encargado de farmacovigilancia con la finalidad de hacer validable la información.

En el caso que algún canal de recepción de RAM falle ya sea porque los autores informen tardíamente una 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 desconozcan la información mínima requerida para hacer notificable la sospecha de reacción adversa 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:

- a) Encargado de Farmacovigilancia deberá capacitar y reforzar a comunicador (servicio al cliente, representantes médicos, etc.) los plazos estipulados en este procedimiento.
- b) 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
- c) Cuando el recepcionador de la sospecha de RAM desconozca a quién debe notificar la toma de conocimiento de una sospecha de RAM y haga envío de esta a un área de la compañía que 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 espontánea es el método de reporte más 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 encontrados de alguno de nuestros productos, notificaciones realizadas por un centro asistencial o por otro titular 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, cosméticos, productos biológicos, biotecnológicos, radiofármacos, fitofármacos productos homeopáticos y gases medicinales; y dispositivos médicos. *(Para notificación de sospecha de reacción adversa a cosméticos (RAC) ver WI.CL01.82264; y para notificación de sospecha de evento adverso/incidente adverso a dispositivo medico ver WI.CL01.82263).*
- 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.
- También se puede notificar:
  - 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 de los siguientes medicamentos: a) pertenecientes a grupos farmacológicos expuestos a potencial desarrollo de resistencia: antimaláricos, antituberculosos, antirretrovirales, entre otros; b) medicamentos cuya falta de eficacia represente un alto riesgo de daño para el paciente: quimioterapéuticos, terapia anticoagulante, anticonvulsivantes, inmunomoduladores, anestésicos generales, anestésicos locales, entre otros; c) medicamentos de impacto en la opinión pública: vacunas, anticonceptivos y otros tratamientos hormonales, entre otros; d) medicamentos biotecnológicos; e) 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 Synthon Chile y/o Synthon Pharma tome conocimiento, que sea seria <sup>(\*)</sup> (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.

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](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, para asegurar la disponibilidad de la información. Este último caso se puede ver afectado debido al trabajo a distancia (home office). En dicho caso, solo bastará con la información respaldada de forma digital.

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. Este último caso se puede ver afectado debido al trabajo a distancia (home office). En dicho caso, la carta donde se declara el compilado mensual de las reacciones adversas se firmará de forma digital y se notificarán al ISP mediante el correo electrónico que la autoridad reguladora ha dispuesto para este fin [ispprestaciones@ispch.cl](mailto:ispprestaciones@ispch.cl). El ISP emitirá un correo de respuesta donde se informará la referencia con la que ingresó la notificación de RAM al sistema del ISP. Ambos correos, el enviado y el respondido por el ISP con la referencia, deberán ser respaldados en la carpeta digital de notificación mensual de sospecha de RAM.

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 N°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
- Información del notificador.

Cuando la información entregada por el receptor de la RAM no cumpla con los puntos antes mencionados para hacer notificable la RAM; o no se cuente con datos de contacto 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:

- a) No contenga los criterios mínimos para la notificación de una RAM (*ver punto 7.1.5.3*).
- b) 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 o 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 y se codificará de la siguiente forma:

Año notificación (año en que se toma conocimiento) + RAMIN+ 01 (numero correlativo) + RAM+ Nombre Marca Producto.

Ejemplo: 2020.RAMIN.01-RAM Lodux

Dentro de la carpeta de RAM innotificables, se encuentra una base de datos para las RAM innotificables con la finalidad de gestionar e incluir la información de la RAM y los motivos del por qué no se logró notificar la RAM.

#### 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 Pública, para tal fin. (*Descargar del siguiente link [http://www.ispch.cl/anamed\\_farmacovigilancia\\_1/nram](http://www.ispch.cl/anamed_farmacovigilancia_1/nram) o utilizar el siguiente Anexo XIII*).

La notificación de una sospecha de RAM se puede realizar mediante : 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 enviar reportes de RAM al extranjero. (*Ver Anexo IV*).

Se debe elegir el medio por el cual se notificará la sospecha de RAM al ISP. Independiente del formato utilizado, todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas deberán ser notificadas siempre en idioma español (cuando se trate de notificaciones locales, en el caso de ser RAM enviadas a proveedores o licenciantes, se necesitará completar el formato correspondiente en inglés).

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:

### 1. Datos del paciente

- **Iniciales del paciente:** Corresponde a un identificador del paciente, destinado a distinguirlo de otros pacientes, resguardando su identidad. Se recomienda usar las iniciales del o la paciente.
- **Numero de Ficha:** Proporcionar un identificador interno único, destinado a la trazabilidad de los datos. Es útil para investigar datos adicionales o hacer un seguimiento.
- **Sexo:** consignar género o sexo del paciente afectado(a) por la RAM.
- **Unidad/ Servicio:** Señalar la unidad o servicio donde se encontraba el paciente al momento de presentar la RAM (es útil para efectos de seguimiento y para entender el contexto del paciente).
- **Grupo etario:** se debe consignar tanto si se conoce como si se desconoce la edad exacta del paciente. En este último caso, se constituye en un campo validador de la información.
- **Edad:** Expresar de preferencia en años (A). Utilizar meses (M) solo si el paciente es menor de 1 año (Ej. 04M) y días (D), si es menor de un mes (Ej. 15 D). No olvidar consignar la unidad.
- **Peso:** Expresar en Kg. Esta información es particularmente importante en ancianos, niños y pacientes desnutridos u obesos. Si desconoce el peso exacto, por favor, coloque el peso aproximado y en entre paréntesis indique “aprox”.
- **Talla:** Usar cm. Este dato es de gran importancia en niños y en el reporte de sospecha de RAM de fármacos oncológicos.
- **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, Yámana 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.
  - ✓ 10: el paciente no sabe si pertenece o no a algún pueblo originario, o a qué pueblo originario pertenece.
  - ✓ 11: el paciente 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. Esto puede ocurrir tanto porque el paciente no está presente al momento de efectuar el reporte como por otras circunstancias.

## 2) Descripción de la reacción adversa

- **Fecha de inicio de la RAM:** Es muy importante para la evaluación de causalidad. Si no tiene la fecha exacta, es útil informar mes y año, o una referencia cronológica que permita claridad entre la toma del medicamento y la aparición de la RAM.
- **Duración de la RAM:** Señalar tiempo de duración del efecto observado, seleccionando la unidad de tiempo respectivo (minutos, horas, etc). En caso de no entregar información de la fecha exacta de ocurrencia, responder la pregunta ¿La RAM ocurrió después de la administración del medicamento sospechoso? Esto con la finalidad de conocer temporalidad asociada.
- **Descripción de la reacción adversa:** indique el evento que sospecha provocado por el medicamento, usando el término que describa de mejor forma el conjunto de síntomas del paciente. Luego, detalle los signos y síntomas que considere forman parte de ese evento. Entregue de forma resumida toda la información clínica relevante. Si piensa que hay más de un evento, descríbalos separadamente, en la misma notificación.

## 3) Fármacos

- **Rol del medicamento:** Señale si, además del o los medicamentos sospechosos, el paciente recibió medicamentos concomitantes seleccionando la casilla correspondiente (si, no, desconocido). Luego, en las primeras dos columnas de la tabla, marque la casilla bajo la S si el medicamento a ingresar es un fármaco sospechoso o bajo la C si es un fármaco concomitante. Todo reporte debe llevar al menos un fármaco marcado como sospechoso. Todo fármaco debe llevar marcada una, y solo una, de las dos columnas.
- **Informe el fármaco sospechoso:** informe el nombre del fármaco sospechoso con su nombre genérico, luego identifique el nombre comercial o, si es genérico, el laboratorio; señalar el número de serie o lote si es posible. Si el fármaco sospechoso es un producto biológico, el número de serie o lote es esencial.
- **Dosis, vía de administración y frecuencia:** Señale la dosis administrada, la unidad de medida y la frecuencia de uso. Ejemplos: 500mg 3 veces al día, vía oral; 10mg diarios en infusión IV; 1 aplicación cada 12 horas, vía tópica.
- **Fecha de inicio y término de fármaco:** Señalar en qué fecha comenzó la administración del fármaco sospechoso y la fecha en que éste se suspendió. Si el fármaco continúa siendo administrado, se debe especificar en el apartado correspondiente a la Fecha de término con el término CONT.
- **Motivo de prescripción:** Señale la enfermedad o molestia del paciente por la cual fue prescrito el medicamento. Entre los medicamentos concomitantes, se debe considerar todos los otros fármacos (incluyendo analgésicos, vitaminas, “productos naturales” y hierbas) recetados o automedicados que el paciente esté consumiendo, con sus respectivas dosis, vía de administración, razón de uso y fecha de inicio y termino del tratamiento. Si desconoce alguno de estos datos, indíquelo.



#### **4) Tratamiento de la RAM**

Señale las medidas adoptadas frente al evento adverso (por ej. Suspensión del tratamiento, ajuste de dosis, administración de un medicamento o un antídoto específico, etc.).

#### **5) Resultado de la RAM**

Señale cual fue el resultado final conocido de la RAM al momento de la notificación, en el casillero correspondiente. Se debe marcar “recuperado” si está total o parcialmente recuperado. Marque “no recuperado” si no hay indicios de mejoría. En caso que el paciente haya fallecido, señale, si se ha determinado, la causa de muerte, y la fecha, si dispone de ella.

#### **6) Suspensión/Readministración**

Indique si el fármaco fue suspendido después de la aparición de la RAM, haya sido a causa de ella o no. Luego, señale si la RAM, desapareció o disminuyó en intensidad luego de suspender o reducir la dosis del fármaco sospechoso. En caso que el fármaco se haya suspendido, indicar si éste fue re administrado o no y, en tal caso, si hubo reaparición de la RAM posterior a la re administración del medicamento. Procure que exista coherencia entre las respuestas a las preguntas.

#### **7) Consecuencia:**

Indique en el casillero correspondiente, qué consecuencia hubo para el paciente, a causa de la reacción adversa. Informe si a causa de la RAM el paciente fue hospitalizado, o si ésta prolongó su estadía hospitalaria, o si puso en peligro inminente su vida (hubo que intervenir para salvarle la vida) o si le produjo una secuela incapacitante, la cual se debe describir. Esta información permite evaluar la seriedad del evento.

#### **8) Comentarios:**

Señale cualquier antecedente clínico relevante que no le haya sido preguntado, como la patología de base u otras enfermedades, alergias previas, exposición previa a los medicamentos, datos de análisis de laboratorio, exposición a otros elementos como cosméticos, contaminantes, alimentos, etc. En este apartado puede complementar el caso y detallar el resultado de la suspensión y/o readministración del fármaco. Si necesita más espacio, puede agregar hoja anexa. Es importante que entregue cualquier información que a su juicio ayude al evaluador a entender mejor el caso.

#### **9) Datos del informante**

El notificador se debe identificar, informando su profesión, el establecimiento en el que tuvo lugar la RAM o su toma de conocimiento, teléfono, FAX y correo electrónico de contacto. Registre la fecha del reporte.

**7.1.5.6 Medios disponibles para enviar las notificaciones de sospechas de RAM al Centro Nacional de Farmacovigilancia del ISP.**

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](mailto: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.
- 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).



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

**7.1.5.7 Notificación de Sospecha de Reacción adversa a otras sitios 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](mailto: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 la traducción de la notificación realizada al ISP (formulario



Red-Ram traducido) o mediante formulario internacional estandarizado para el reporte de seguridad CIOMS-I (*Ver Anexo IV*). Se debe destacar que el uso de CIOMS a otras sitios y/o proveedores está sujeto a los acuerdos firmados con el cliente/sitios Synthon.

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.

#### 7.1.5.8 Notificación de Sospecha de Reacción adversa a otros Proveedores

Para aquellos productos importados cuyos proveedores no corresponda a otra Sitios 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.

La notificación se hará mediante envío del reporte de sospecha de reacción adversa mediante la traducción de la notificación realizada al ISP (formulario Red-Ram traducido) o mediante formulario internacional estandarizado para el reporte de seguridad CIOMS-I (*Ver Anexo IV*). Se debe destacar que el uso de CIOMS a otras sitios y/o proveedores está sujeto a los acuerdos firmados con el cliente/sitios Synthon.

El medio de envío de dichos reportes, se realizará mediante el medio de comunicación previamente acordado con el proveedor y/o determinado el acuerdo de Farmacovigilancia.

#### 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 considerar los siguientes aspectos:

**a) Calidad de la información:** exhaustividad e integridad de los datos entregados a Synthon Chile y/o Synthon Pharma.

**b) 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).

**c) Relevancia:** de la detección de nuevas reacciones; se pueden evaluar las siguientes preguntas:

1c) ¿Medicamento nuevo? Los medicamentos comercializados que lleven menos de 5 años en el mercado se consideran normalmente “nuevos medicamentos”

2c) ¿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.

3c) ¿Reacción grave? Es la magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en un individuo, pudiéndose calificar leve, moderada o severa.

**d) 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:

- 1) ¿Existe una explicación alternativa de la reacción observada?
- 2) ¿Se administraron otros medicamentos no citados en la notificación?
- 3) ¿Existe seguridad de que el paciente había tomado el medicamento según las indicaciones?
- 4) ¿El paciente había tomado anteriormente este medicamento y otro análogo?
- 5) ¿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:

- 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 él 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 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 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. Es decir, la secuencia temporal es razonable y la reacción no se explicaría por el estado del paciente, pero el cuadro presentado no es conocido como efecto indeseable del medicamento utilizado.
- 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.

En el contexto de evaluación de causalidad es importante considerar los siguientes ítems para complementar la evaluación de causalidad:

### 1. Efecto de la retirada del medicamento sospechoso

- a) el efecto indeseable mejora con la retirada del medicamento independientemente del tratamiento instituido (esto excluye, obviamente, los casos de una única administración). El periodo de recuperación es compatible con la farmacología del medicamento y con el proceso fisiopatológico.
- b) la reacción no mejora con la retirada del medicamento (las reacciones mortales quedan obviamente exceptuadas).
- c) no se ha retirado el medicamento sospechoso y tampoco presenta mejoría el cuadro
- d) no se ha retirado el medicamento sospechoso y tampoco presenta mejoría el cuadro.
- e) no se ha retirado el medicamento y el cuadro mejora, pero debe excluirse la aparición de tolerancia.
- f) en la notificación no se informa sobre la retirada del medicamento
- g) la reacción adversa tiene desenlace mortal, o bien el efecto indeseado resulta irreversible. Es importante incluir las malformaciones congénitas relacionadas con la administración de medicamentos durante el embarazo.
- h) a pesar de que el medicamento fue retirado, el cuadro mejora gracias al desarrollo de tolerancia.

### 2. Efecto de la re administración del medicamento sospechoso

La re administración del medicamento en forma accidental, o inducida en condiciones controladas, es una prueba de gran valor diagnóstico. El re exposición puede ser:

- a) Positiva: la reacción aparece nuevamente ante el re administración del medicamento sospechoso.
- b) Negativa: no aparece la reacción adversa.
- c) No hubo reexposición, o no fue informada la re administración del medicamento.
- d) El efecto indeseable tiene consecuencias irreversibles (muerte, malformaciones congénitas o reacciones con secuelas permanentes).

**3. Existencia de una causa alternativa: También se pueden evaluar causas alternativas, que pueden ser:**

- a) La explicación alternativa tiene mucho más peso etiológico que la relación causal con el medicamento.
- b) Hay una posible explicación alternativa, pero tiene menos peso que la posible reacción adversa al medicamento.
- c) No hay suficiente información en el informe recibido como para poder evaluar la explicación alternativa.
- d) No se dispone de datos suficientes como para descartar una explicación alternativa.

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:** reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización o ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente.
- 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:

- 1) **Tipo A:** esta 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.

**2) 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.

**3) 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.

**4) 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 adversas (*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](mailto: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.

Considerar evaluación de causas que se relacionan a la falta de eficacia de un medicamento las cuales se muestran en el esquema N°2.

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

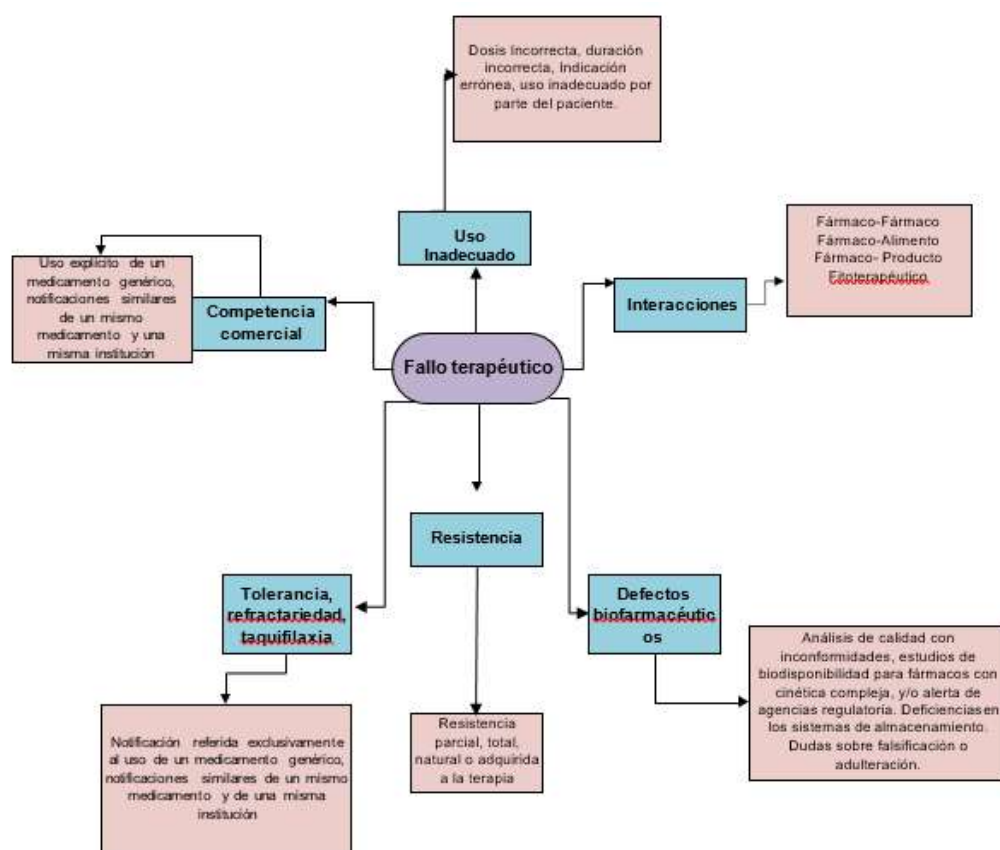


objetivo principal de un programa de farmacovigilancia, dado que no es el método más adecuado y eficiente para hacerlo. Existen otros métodos como los sistemas de muestreo de medicamentos en el mercado y la verificación permanente del cumplimiento de las buenas prácticas para establecer problemas de 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



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 el 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 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 2 intentos de seguimientos (si es posible) 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.

Con la finalidad de asegurar realizar seguimiento de cada RAM de la que se tome conocimiento y que sea procesada en la base de datos del ISP, el encargado de Farmacovigilancia y/o su back up generará alertas en su sistema de correo Outlook, para disminuir el riesgo de olvido.

#### **7.1.7.1 Notificación de Seguimiento de Casos reportados al ISP**

Para notificar un seguimiento, estos deben ser enviados por la misma vía que el reporte original.

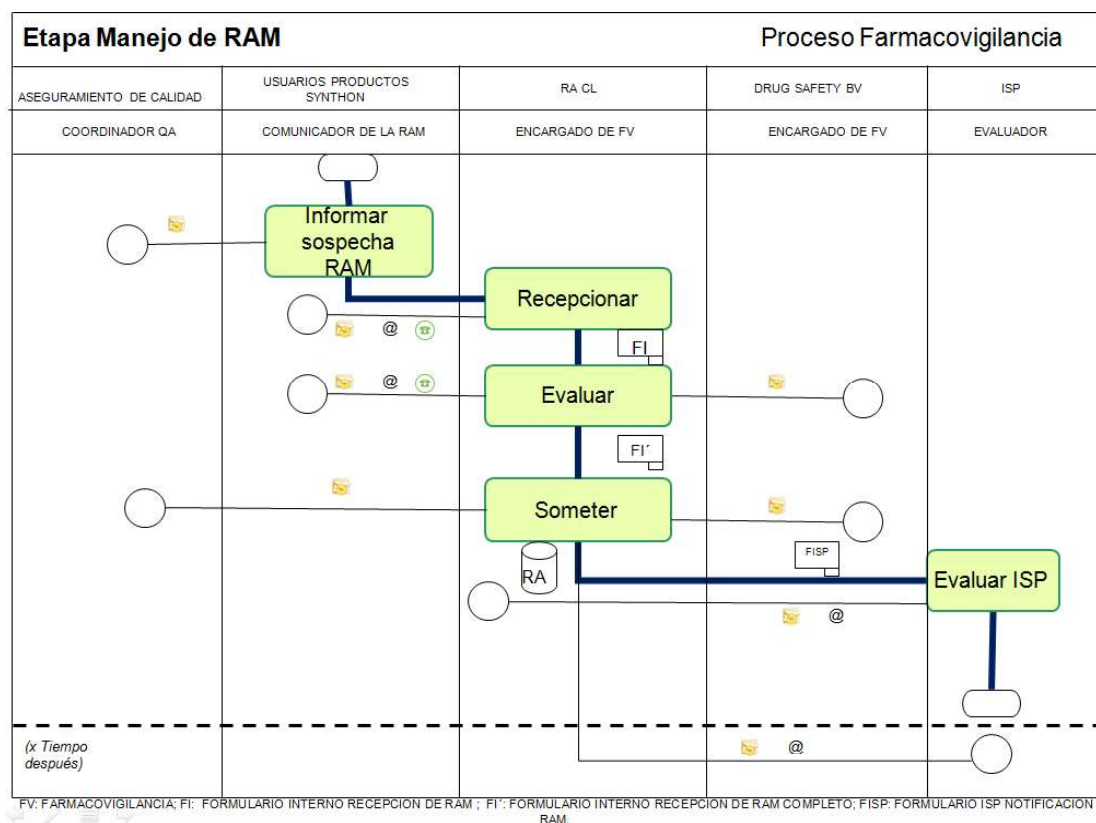
Los seguimientos de las reacciones adversas (de productos locales o importados comercializados en Chile) se realizarán Vía Formulario de reporte de Sospecha de RAM o mediante el sistema Red-RAM cuando las notificaciones de RAM iniciales se han gestionado por esta vía.

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



### 7.1.7.2 Manejo de situaciones especiales que no contemplan una reacción adversa

#### 7.1.7.2.1 Uso de un medicamento durante el embarazo o lactancia

##### 7.1.7.2.2 El embarazo

Si se toma conocimiento que un feto pueden haber estado expuesto a algún medicamento de Synthon Chile, ya sea por exposición materna y/o paterna, se debe manejar el caso como una reacción adversa a medicamento y por lo tanto aplica el manejo de un RAM que se ha descrito en el presente procedimiento. El seguimiento del paciente se debe realizar hasta que el niño nazca y luego de eso, se debe realizar 3 seguimientos en 5 años al bebé expuesto al medicamento. La finalidad es considerar obtener y recopilar la mayor información posible para así, facilitar la evaluación científica de este caso. Se debe tener en cuenta que cuando la sustancia activa (o uno de sus metabolitos) tiene una vida media larga, se debe tener en cuenta evaluar la posibilidad de la exposición del embrión a través del padre y/o madre si el medicamento se tomó antes de la concepción.

Para generar una correcta evaluación del caso si se llegase a presentar, se podrá hacer uso de los cuestionarios estructurados que promueven la Guía de buenas prácticas de Farmacovigilancia de la Unión Europea para estos casos.

En el caso que luego del seguimiento se obtenga información cuyo resultado sea anormal asociado con un medicamento después de la exposición durante el embarazo se clasificará como una situación grave y se deberá notificar al ISP. Estos casos anormales se refieren especialmente a: 1) anomalías

congénitas o retraso del desarrollo en el feto o el niño; 2) muerte fetal y aborto espontáneo; 3) sospecha de RAM en el recién nacido que se clasificarán como graves.

En el caso que estemos frente a una señal de un efecto teratógico, esto cae como RAM de carácter grave, y por lo tanto debe ser notificada al ISP en los plazos estipulados para una RAM grave.

Generalmente en los estudios pre comercialización y en los planes de manejo de riesgo se declara que el medicamento es autorizado con vigilancia especial o contraindicado en el embarazo.

Cabe mencionar que el seguimiento en estos casos se debe realizar de forma triangular, es decir, al padre, madre e hijo.

#### **7.1.7.2.3 Lactancia**

Las sospechas de reacciones adversas que se producen en bebés después de la exposición a un medicamento por la leche materna deben notificar tal cual se realizaría con cualquier sospecha de RAM.

#### **7.1.7.2.4 Uso de medicamento en una población pediátrica o de edad avanzada.**

Es importante recopilar información de seguridad en la población pediátrica o de edad avanzada. Por lo tanto, se debe intentar obtener la edad o grupo etario del paciente cuando se tome conocimiento de alguna sospecha de reacción adversa.

#### **7.1.7.2.5 Sobredosis, abuso, mal uso, error de medicación o falla terapéutica.**

Cada uno de estos términos de los que se tome conocimiento deben ser investigados y reportados como una reacción adversa a medicamento según los lineamientos estipulados en el presente informe

### **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.

#### **7.1.8.1 Gestión de señales**

Las gestiones de señales se llevarán a cabo en base a lo indicado la working instruction corporativa WI.NL01.48413.

Serán notificadas mediante Carta dirigida al ISP, todas las señales que Synthon Chile tome conocimiento desde el corporativo y que abarquen productos que son comercializado en Chile por nuestra sitios.

En el caso que se levante una señal en la base de datos local, se manejará según los lineamientos corporativos indicados en el documento antes mencionado (cuando se requiera).

### 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 de producto, 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 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 Pública y ejecutar sus acciones, se debe realizar un informe (siguiente versión del PMR) que contemple un periodo de evaluación de 36 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. Este periodo puede ser modificado o verse alterado, cuando el producto evaluado no ha sido comercializado ya que es difícil medir y evaluar las acciones estipuladas para minimizar el riesgo o en el caso, que no exista nueva información de seguridad que permita modificar el informe PMR.

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](mailto: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 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.

#### 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.

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

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

#### **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 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 prórroga 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).

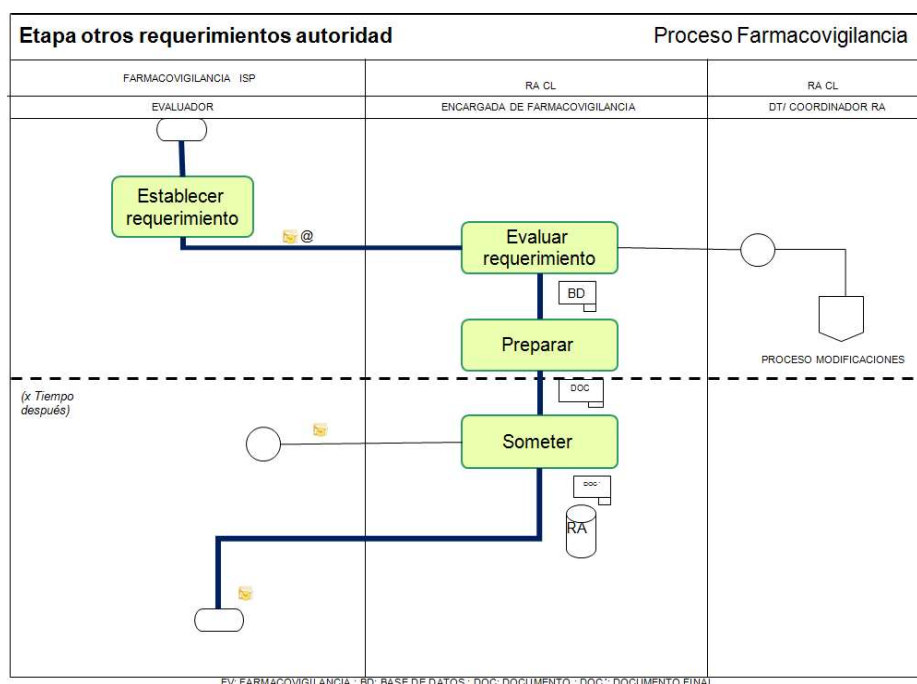
En el caso que durante la búsqueda de literatura científica y/o revisión de las autoridades sanitarias extranjeras (EMA, FDA, AEMPS, etc.) se detecte una alerta de seguridad que se relacione con algunos de nuestros medicamentos, el encargado de Farmacovigilancia informará al Director Técnico dicho hallazgo, 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.

En el caso que el balance riesgo/beneficio sea desfavorable y que existan alertas nacionales o internacionales que pongan en manifiesto el riesgo que representa el medicamento a la población, el área de asuntos regulatorio con un equipo multidisciplinario puede tomar medidas relacionadas con el producto tales como: retiro de mercado bajo los lineamientos del SOP.CL01.QA.099, cancelación del registro sanitario, entre otros.

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.

En el *Anexo VIII* se encuentra el detalle de cómo establecer comunicación con la autoridad sanitaria.

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 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:

## Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

- 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 anualmente 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	<a href="https://www.nejm.org/">https://www.nejm.org/</a>
National Guideline Clearinghouse	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK16710/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK16710/</a>
Pubmed	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a>
Micromedex	<a href="http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch">http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch</a>
Jama Network	<a href="https://jamanetwork.com/journals/jama">https://jamanetwork.com/journals/jama</a>
Institute for Clinical System Improvement	<a href="http://www.icsi.org">http://www.icsi.org</a>
National Guideline Clearinghouse	<a href="https://www.ahrq.gov/gam/index.html">https://www.ahrq.gov/gam/index.html</a>
Canadian Medical Association	<a href="https://www.cma.ca/en/Pages/cma_default.aspx">https://www.cma.ca/en/Pages/cma_default.aspx</a>
E-guidelines	<a href="https://www.guidelines.co.uk/">https://www.guidelines.co.uk/</a>
National institute for Health and care Excellence	<a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>
National Library for Health Guidelines Finder	<a href="http://www.library.nhs.uk/guidelinesFinder">www.library.nhs.uk/guidelinesFinder</a>
TripDatabase	<a href="https://www.tripdatabase.com/">https://www.tripdatabase.com/</a>
Clinical Evidence	<a href="https://bestpractice.bmj.com/info/evidence-information/">https://bestpractice.bmj.com/info/evidence-information/</a>
U.s National Library of medicine	<a href="https://www.nlm.nih.gov/research/umls/index.htm">https://www.nlm.nih.gov/research/umls/index.htm</a>
Canadian Medical Association journal	<a href="http://www.cmaj.ca/">http://www.cmaj.ca/</a>
Upssala Monitoring Centre	<a href="https://www.who-umc.org/">https://www.who-umc.org/</a>
ICH	<a href="http://www.ich.org">http://www.ich.org</a>
The Cochrane Library	<a href="http://www.cochranelibrary.com/">http://www.cochranelibrary.com/</a>
up to date	<a href="https://www.uptodate.com/home">https://www.uptodate.com/home</a>
British Medical Journal Student	<a href="http://student.bmj.com/student/student-bmj.html">http://student.bmj.com/student/student-bmj.html</a>
Elsevier	<a href="http://www.elsevier.es/es">http://www.elsevier.es/es</a>
Lancet	<a href="https://www.thelancet.com/">https://www.thelancet.com/</a>

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

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 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 anual 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).

**Procedimiento Operativo Estándar  
Sistema de Farmacovigilancia**

<b>Agencias reguladoras a consultar</b>	
<b>País</b>	<b>Agencia Reguladora</b>
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 Médica (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](mailto:cenimef@ispch.cl).

La revisión y/o Levantamiento de la información tendrá una frecuencia anual. 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.

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](mailto:cenimef@ispch.cl).

Cuando el contrato de Farmacovigilancia con terceros o el mismo proveedor del medicamento solicite expresamente una revisión de nuestra agencia reguladora chilena en búsqueda de notificación de reacciones adversas de sus productos, se realizara 1 consulta al mes a la plataforma de infomedicamentos solicitando expresamente la información de reacciones adversas notificadas al ISP de los productos del proveedor en cuestión. Lo anterior es una forma de cubrir el requerimiento del proveedor considerando que el ISP no hace pública la información de las RAM de las que toma conocimiento. Todas las consultas deberán quedar respaldadas en la carpeta de Farmacovigilancia respectiva.

En el caso que el informe del ISP indique la recepción de alguna reacción adversa de los productos consultados, se le informará al proveedor a la brevedad.

**7.1.13 Criterios generales de búsqueda de información de literatura científica para realizar evaluación riesgo beneficio**

La búsqueda de información es un proceso global en el que intervienen una serie de factores interrelacionados entre sí. La finalidad de establecer un criterio de búsqueda es para lograr que la información obtenida sea más precisa y adhoc a la información que se desea encontrar.

Antes de la búsqueda, se debe tener muy claro cuál es la pregunta clínica que se está haciendo y para la que se desea una respuesta. La pregunta a realizarse debe contener términos precisos (Mesh terms), incluir la duda, técnica de estudio/intervención (ej. Fármaco involucrado, técnica utilizada, etc), paciente (grupo etario, género raza), comparación (ej. Fármaco versus placebo). La anatomía de la pregunta puede seguir la metodología PICO para lograr obtener la información necesaria a raíz de la pregunta:

	1	2	3	4
	Paciente o problema de interés	Intervención (una causa, prueba diagnóstica, tratamiento, etc)	Comparación de la intervención (si es necesario)	"Outcome" (variable de resultado clínicamente relevante)
Consejos para rellenar cada campo	Comenzado con tu paciente concreto, te has de preguntar: ¿cómo podría describir un grupo de pacientes similar al mío?	Has de preguntarte: ¿qué intervención principal estoy considerando? Se ha de ser específico.	Has de preguntarte: ¿cuál es la principal alternativa a compara con la intervención? Se ha de ser específico.	¿Qué es lo que yo/los pacientes desearía/n que ocurriera? Se ha de ser específico
Ejemplo	"En niños con otitis media aguda..."	...el tratamiento con antibióticos y analgésicos..."	...en comparación con el tratamiento analgésico exclusivo (sin antibióticos)..."	...¿produce un aumento del porcentaje de curaciones?"

Como ejemplo: ¿es necesario administrar suplementos de vitamina A durante el embarazo?

P: Mujeres embarazadas – I: administración oral de cualquier suplemento de vitamina A solo o con otros micronutrientes – C: Con Placebo no ningún tratamiento, o bien la administración de cualquier suplemento que no contenga vitamina A- O: Signos cíclicos de carencia de vitamina A (problemas oculares).

Una búsqueda que arroje demasiados resultados bibliográficos que se aleje del tema de búsqueda, generara confusión. Por lo tanto, se debe evitar utilizar frases cortas ya que encontraremos demasiados resultados irrelevantes y buscar solo artículos gratuitos ya que podríamos perder información fundamental relacionada con nuestra búsqueda.

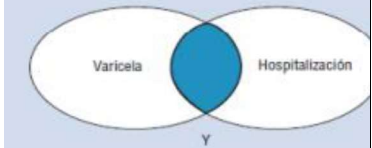
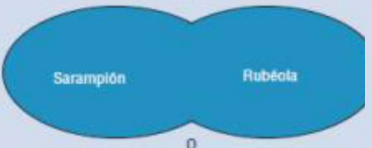

**7.1.14 Filtros de búsqueda**

Luego de realizar una búsqueda general contaremos con las primeras vistas de los datos disponibles de la información que buscamos. En este momento es importante aplicar filtros (*clinical queries*) a



nuestra búsqueda, con la finalidad de reducir la búsqueda de acuerdo con las necesidades específicas de la información que se requiera.

Para optimizar el filtro de búsqueda, podemos utilizar la siguiente herramienta de búsqueda:

Incluir AND	Incluir OR	Incluir NOT
<p>1. Operador «Y» (AND) para la obtención de documentos que contengan los dos términos</p> <p>Ejemplo: Si se quiere realizar una búsqueda sobre «hospitalizaciones por varicela», utilizando el operador «Y» se obtendrán sólo los trabajos que contengan ambas palabras (subconjunto central)</p> 	<p>2. Operador «O» (OR) para la obtención de documentos que contengan al menos uno de los dos términos</p> <p>Ejemplo: Para realizar una búsqueda sobre «sarampión o rubéola», utilizando el operador «O» se obtendrán los trabajos que contengan alguna de las dos palabras (conjunto de la derecha o de la izquierda)</p> 	<p>3. Operador «NO» (NOT) para excluir documentos que contengan el término que aparece tras el «NO»</p> <p>Ejemplo: En una búsqueda sobre «traqueítis que no estén producidas por el virus de la gripe», el operador «NO» situado tras la palabra «traqueítis» permitirá obtener los trabajos en los que no figure la palabra «gripe»</p> 

## 7.2 Farmacovigilancia Relacionada a Dispositivos Médicos: Tecnovigilancia

El manejo del sistema de Tecnovigilancia, responsabilidad de éste y todo lo relacionado a notificaciones de eventos/incidentes adversos/reclamos relacionado con los dispositivos médicos de los que Synthon Chile/Synthon Pharma sea importador y comercializador se seguirán los lineamientos dispuestos en la Working Instruction, Sistema de Tecnovigilancia WI.CL01.82263.

## 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 cuyos lineamientos y manejo se describe en la Working instruction Sistema de Cosmetovigilancia WI.CL01.82264.

## 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 del ISP 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.

## 7.6 Codificación informe de evaluación de seriedad/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 número 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 digital correspondiente al producto relacionado con la notificación RAM.

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

Los planes de manejo de riesgo de medicamento serán manejados bajo el sistema documental digital de Synthon Chile Ltda, es decir, mediante Myqumas. Por lo anterior la estructura del documento sigue lo indicado en el SOP.CL01.QA.003.

La codificación será dada por el sistema documental, que sigue la siguiente estructura:

PMR.CL01. XXXXX

**Donde:**

**PMR:** Corresponde a la sigla de Plan de Manejo de Riesgos

**CL01:** Indica país de donde pertenece el documento en sistema

XXXXX: Numero correlativo dado por el sistema Myqumas.

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

## 7.8 Codificación de Informes periódicos de Seguridad de Medicamentos.

Los informes periódicos de seguridad de un medicamento serán manejados bajo el sistema documental digital de Synthon Chile Ltda, es decir, mediante Myqumas. Por lo anterior la estructura del documento sigue lo indicado en el SOP.CL01.QA.003.

La codificación será dada por el sistema documental, que sigue la siguiente estructura:

PSUR.CL01. XXXXX

### Donde:

PSUR: Corresponde a la sigla en inglés Periodic Safety Update Report (informe periódico de seguridad)

CL01: Indica país de donde pertenece el documento en sistema

XXXXX: Numero correlativo dado por el sistema Myqumas.

## 7.9 Capacitaciones de Farmacovigilancia tanto para el personal de Synthon Chile como para externos

Tanto el encargado de Farmacovigilancia como su back up, se encuentran en constante capacitación en temas de Farmacovigilancia. Con la finalidad de que ambos se mantengan actualizados y calificados para el cargo se ha determinado que una vez al año deberán tomar una capacitación relacionada con Farmacovigilancia.

Cada vez que se actualice el presente procedimiento se deberá capacitar al personal de Synthon Chile ya sea de forma física o mediante Isotrain.

Cada capacitación que el encargado de Farmacovigilancia y su back realice le es informado al coordinador de Isotrain para que éste incluya el curso dentro del curriculum vitae digital, de esta forma éste documento siempre se encontrará actualizado.

Cuando el encargado de Farmacovigilancia deba capacitar a personal de la compañía o a externos, la presentación debe contener como mínimo lo siguiente:

- Qué es Farmacovigilancia y que involucra
- Definiciones relacionadas con farmacovigilancia
- Medios para comunicar una RAM.
- Sistema de Farmacovigilancia en Synthon.
- Etc.

## 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](http://www.ispch.cl)
- 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.
- Sexta Edición “Instructivo para la Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos 2020, Instituto de Salud Pública”
- 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 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. 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 Naranjo y Col.
- Anexo VII: Responsabilidades del Encargado de Farmacovigilancia y su Back Up.
- Anexo VIII: Cómo establecer comunicación con la autoridad sanitaria
- 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. Verónica Vergara

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](mailto:dahiana.valladares@synthon.com) Teléfono: 224990674

Sin otro particular, le saluda atentamente

Q.F Carolina Aravena Ibarra

Q.F Dahiana Valladares S.

## Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

## ANEXO II: BASE DE DATOS SOSPECHA DE REACCION ADVERSAS.

[illegible]

Synthon

## 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: 16/08/2016  
Fecha Reporte:

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	Resultado de RAM	Consecuencia de RAM
¿Se suspendió el fármaco sospechoso debido a la reacción adversa?	-	Requirió Hospitalización: *
-	-	-
¿La disminución de la dosis o la suspensión del fármaco sospechoso produjo una disminución de la RAM?	-	Prolongó Hospitalización: *
-	-	-
¿Se readministró el fármaco sospechoso luego de suspenderlo?	-	¿La RAM puso en riesgo la vida del paciente?: *
-	-	-
¿Apareció RAM luego de la readministración?	-	Secuela: *
-	-	-

Comentarios

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

Archivos

Archivo	Fecha	Tamaño (KB)	Acción
1737500_1_0_C1OMS[1].pdf	07/07/2016 16:33:14	78708	
Evento_Adverso_Actemra_IV_A-LMG_20160616[1].pdf	07/07/2016 16:36:31	362533	

Antecedentes donde se detecta la RAM

Informado por: -

Nombre: -

Establecimiento: -

Dirección: - Ciudad: -

Teléfono: - 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?: \*

Synthon

# Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

## ANEXO IV: FORMATO NOTIFICACION SOSPECHA REACCIÓN ADVERSA CIOMS-I

CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT												

### I. REACTION INFORMATION

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

### II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)		20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRO- DUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
17. INDICATION(S) FOR USE		
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, allergies, 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 <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL	
DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP	

Effective



Synthon

Procedimiento Operativo Estándar  
Sistema de Farmacovigilancia

**ANEXO V: CARTA NOTIFICACION ISP SOSPECHA RAM MENSUAL**

**Señores**

**Agencia Nacional de Medicamentos Instituto de Salud Pública de Chile**

**Att:** Q.F Verónica Vergara  
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	N° de sospechas de RAM serias, inesperadas, o de Productos con menos de 5 años de comercialización, notificadas al ISP	
Item 2	N° 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

Q.F Dahiana Valladares S.

**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  $\geq 9$

Puntaje máximo posible: 13

**PROBABLE:** Puntaje 5 - 8

**POSIBLE:** Puntaje 1 - 4

**DUDOSA:** puntaje  $\leq 0$

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.

Effective

## ANEXO VII: RESPONSABILIDADES DEL ENCARGADO DE FARMACOVIGILANCIA Y SU BACK UP

El responsable de Farmacovigilancia y su back up deben realizar las siguientes funciones dentro del sistema de farmacovigilancia:

- 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 enviarlas oportunamente al Instituto de Salud Pública 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 beneficios 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.
- Gestionar base de datos del ISP y mantener al día documentación relacionada con los reportes de RAM.
- Recolectar la información de seguridad de los estudios de post-comercialización y 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.
- Velar por el cumplimiento de este procedimiento operativo estándar.
- Informar respecto a la efectividad de las medidas de minimización de riesgos contempladas en los planes de manejo de riesgos.
- Gestionar auditorias de Farmacovigilancia a las empresas externas de Farmacovigilancia
- Ser líder en auditorias de la autoridad o de proveedores.
- Mantener actualizado el presente procedimiento.

## ANEXO VII: CÓMO ESTABLECER COMUNICACIÓN CON LA AUTORIDAD SANITARIA

### Proceso de comunicación con la Autoridad entre Synthon Chile y el ISP.

El contacto directo entre la autoridad reguladora y Synthon Chile puede ser de forma directa con el director técnico de la compañía.

En el caso que se requiera generar un contacto con la autoridad, ya sea el Director técnico de la compañía y/o el encargado de Farmacovigilancia, pueden hacerlo mediante:

- Correo electrónico:
  - Del sub departamento de Farmacovigilancia del ISP (CENIMEF): [cenimef@ispch.cl](mailto:cenimef@ispch.cl)
  - Consultas a infomedicamentos : [infomedicamentos@ispch.cl](mailto:infomedicamentos@ispch.cl)
- Solicitud de reuniones
- Llamado telefónico

### Proceso de comunicación con la Autoridad entre el ISP y Synthon Chile.

En el ISP se encuentran declarados los medios de contacto de cada laboratorio farmacéutico tales como el correo electrónico y número de teléfono de cada director Técnico y encargado de Farmacovigilancia. Por lo tanto, la comunicación entre las partes es siempre fluida, directa y de rápido acceso.

En el caso que la autoridad sanitaria requiera solicitar información de seguridad de un producto o en su defecto, solicitar la implementación de información de seguridad, realizar un retiro de mercado u cualquier otra actividad, ésta puede emitir una resolución, ordinario u oficio a nombre de Synthon Chile con la finalidad de solicitar la implementación de alguna información o actividad o ponerse en contacto vía correo electrónico.

Cada vez que la autoridad requiera solicitar implementar alguna información o solicitar efectuar alguna actividad, cuando esta ya se encuentre implementada, Synthon Chile le notificará vía carta o correo electrónico (según aplique).

Synthon

Procedimiento Operativo Estándar  
Sistema de Farmacovigilancia

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

**FORMULARIO DE DENUNCIA A LA CALIDAD DE MEDICAMENTOS O COSMÉTICOS**

**FECHA:**  (Impresión en tamaño Folia 21.5 x 33 cm)

**DENUNCIANTE PARTICULAR**

NOMBRE:

EDAD:  años

IDENTIFICACION:

TELEFONO:

E-MAIL:

**DENUNCIANTE INSTITUCIONAL**

NOMBRE INSTITUCION:

PERSONA:

CARGO:

INSTITUCION:

SERVICIO DE SALUD (si corresponde):

REGION:

TELEFONO:

E-MAIL:

NOMBRE PRODUCTO DENUNCIADO:

LABORATORIO FABRICANTE:

CONTENEDOR:

Nº REGISTRO INI:

Nº REGISTRO LITE:

FECHA VENCIMIENTO:

**DESCRIPCION DE LA DENUNCIA**

Explicación detallada del problema presentado con el medicamento o cosmético:

**ANTECEDENTES ADJUNTOS:**

☐ CARTA DE DERIVACION INSTITUCIONAL, JEFE DE FARMACIA (si procede)

☐ BOLETA DEL COMPROBANTE DEL LITERO DE VENTA, FARMACIA, PERFUMERIA, etc., (si procede)

☐ ANTECEDENTES MEDICOS (si existe diagnóstico)

☐ NINGUNA

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

Formulo la presente declaración en conocimiento de la dispuesta 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 sea de conocimiento, sufra pena de prisión menor en sus grados mínimo a medio y multa de seis a diez mil dólares tributarios mensuales"

**FIRMA DEL DENUNCIANTE**

Synthon

## Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

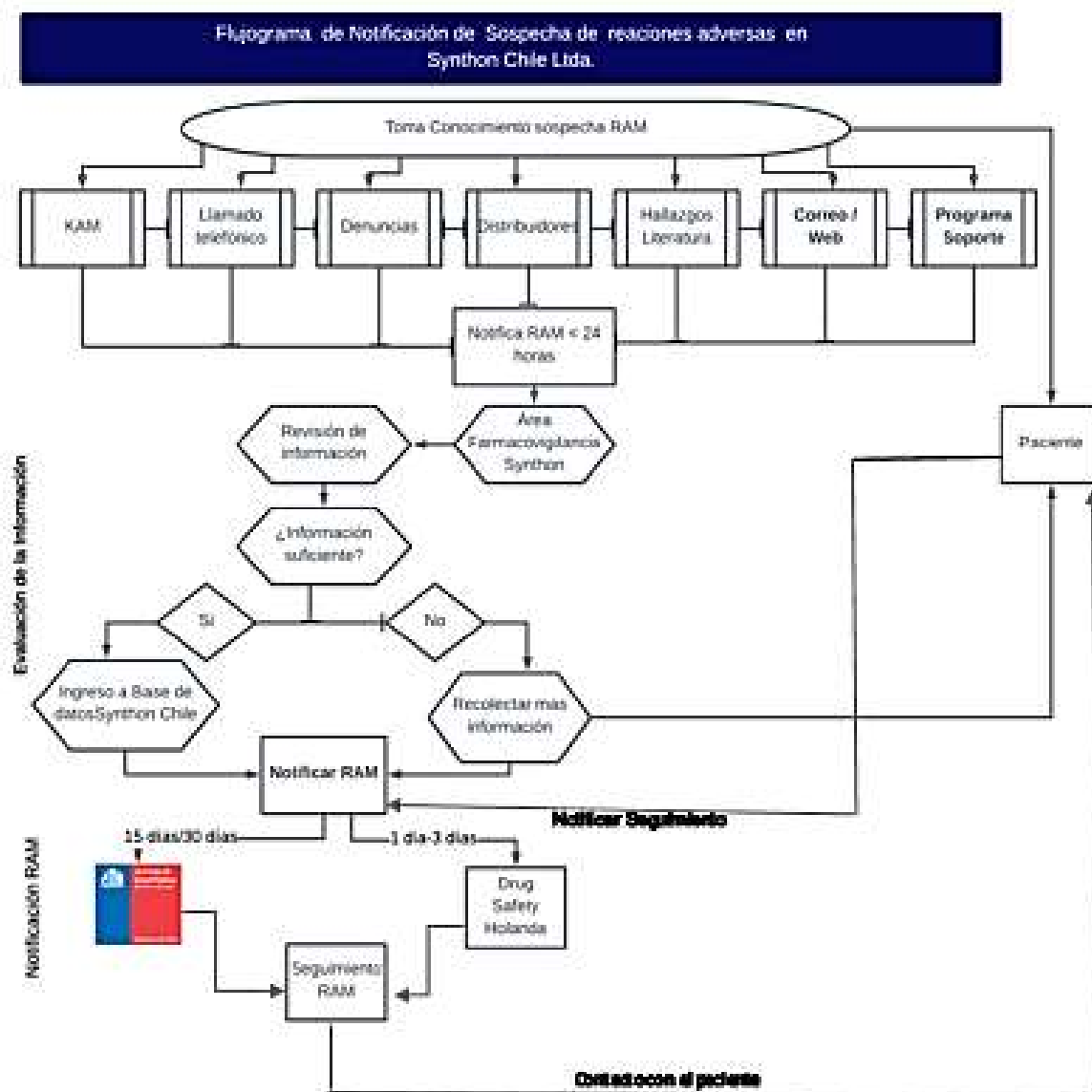
### ANEXO XI: LISTADO DE RESPONSABLES DEL AREA Y AUTORIZADOS PARA MODIFICAR BASE DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA EN SYNTHON CHILE Y/O SYNTHON PHARMA LTDA.

DATOS TITULAR DE REGISTRO SANITARIO (TRS)		Empresa e Integrantes	DATOS RESPONSABLE TÉCNICO				DATOS RESPONSABLE DE FARMACOVIGILANCIA									
Nombre o Razón social	RUT		Nombre Director o Asesor	RUN DT/AT	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	13.828.279-	224390825	<a href="mailto:carolina.aravena@synthon.com">carolina.aravena@synthon.com</a>	CAROLINA ARAVENA IBARRA	FARMACEUTICO	224390825	569 6237373	<a href="mailto:carolina.aravena@synthon.com">carolina.aravena@synthon.com</a>	ROSA SOSA	QUIMICO FARMACEUTICO	NO APLICA	NO APLICA	<a href="mailto:rosa.sosa@synthon.com">rosa.sosa@synthon.com</a>
							DAHIANA VALLADARES SEPULVEDA	FARMACEUTICO	224390674	569 6180031	<a href="mailto:dahiana.valladares@synthon.com">dahiana.valladares@synthon.com</a>	NO APLICA	NO APLICA	NO APLICA	NO APLICA	NO APLICA

Effective



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



Synthon

## Procedimiento Operativo Estándar Sistema de Farmacovigilancia

### 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: Pedanía)				
Sexo:	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Desconocido	Edad:		(Nº) (Unidad. Ejemplo: años)		Peso:	Kg	Talla:	cm	
Declara pueblo originario: (anote los dos dígitos correspondientes según el siguiente listado)										
00 Nínguno	03 Aimara	06 Mapuche	09 Yámana (Nación)	12	No Responde					
01 Aikeche (Kawashkar)	04 Colla	07 Quechua	10 No Sabe	13	No es posible preguntar el dato					
02 Atacameño (Yupja Ache)	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 <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/>										
S	C	Fármaco(s)	Marca	Lote (usual 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 <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/>										
Describe:										
Resultado de la RAM										
Recuperado <input type="checkbox"/> No Recuperado <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> Fecha de muerte:										
Causa de muerte:										
¿Se suspendió el fármaco sospechoso luego de la aparición de la RAM?										
Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/>										
¿Tras disminuir o suspender el fármaco sospechoso disminuyó o desapareció la RAM?										
Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/>										
¿Se readministró el fármaco sospechoso luego de suspenderlo?										
Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/>										
¿Reapareció o se intensificó la RAM luego de la readministración del fármaco sospechoso?										
Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/>										
Consecuencia de la RAM										
Requirió hospitalización: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Prolongó hospitalización: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Señale días:										
Secuelas: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Describa secuelas:										
Comentarios (Ej. Antecedentes Clínicos Relevantes, Patología de Base, Alergias, Exposición Previa al Fármaco y Evolución)										
Describe:										
Informado por										
Médico <input type="checkbox"/> Químico Farmacéutico <input type="checkbox"/> Enfermera <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> (Señalar):										
Nombre:										
Establecimiento (Donde se detecta la RAM):										
Fecha de Reporte:										
Dirección:										
Teléfono:										
E-Mail:										
Ciudad:										
Reporte Inicial: <input type="checkbox"/> Seguimiento: <input type="checkbox"/>										

