**Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de Planes de Manejo de Riesgos**

El presente documento define, conforme a lo establecido en el numeral 8.4.3 de la Norma Oficial Mexicana NOM -220-SSA-2015 Instalación y operación de la farmacovigilancia, la información que deberá contener el Plan de Manejo de Riesgos de los medicamentos o vacunas

**Marzo 2017**

Tabla de contenido

[GUÍA DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACIÓN DE PMR 3](#_Toc475113789)

[1. introducción 3](#_Toc475113790)

[2. Antecedentes 3](#_Toc475113791)

[3. Objetivo general 5](#_Toc475113792)

[4. objetivos específicos 5](#_Toc475113793)

[5. Generalidades 5](#_Toc475113794)

[5.1. Categorías de PMR 5](#_Toc475113795)

[5.2. Estructura general 7](#_Toc475113796)

[6. Escrito de sometimiento 8](#_Toc475113797)

[7. Descripción del producto 8](#_Toc475113798)

[7.1. Información general y regulatoria 8](#_Toc475113799)

[7.2. Información farmacológica básica 9](#_Toc475113800)

[8. Especificaciones de seguridad 9](#_Toc475113801)

[8.1. Descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad 10](#_Toc475113802)

[8.2. Información de seguridad post – comercialización disponible 11](#_Toc475113803)

[8.3. Información de seguridad de usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación 12](#_Toc475113804)

[8.4. Listado de riesgos importantes 13](#_Toc475113805)

[8.5. Resumen de los problemas de seguridad 15](#_Toc475113806)

[8.6. Alertas internacionales 15](#_Toc475113807)

[9. Plan de farmacovigilancia 15](#_Toc475113808)

[10.1 Actividades de rutina 15](#_Toc475113809)

[10.2 Actividades adicionales 16](#_Toc475113810)

[10. Plan de minimización de riesgos 16](#_Toc475113811)

[10.1. Actividades de rutina 16](#_Toc475113812)

[10.2. Actividades adicionales 17](#_Toc475113813)

[11. Consideraciones especiales 18](#_Toc475113814)

[11.1. Medicamentos genéricos 18](#_Toc475113815)

[11.2. Vacunas 24](#_Toc475113816)

[11.3. Medicamentos biológicos y biotecnológicos 33](#_Toc475113817)

[11.4. Medicamentos biocomparables 39](#_Toc475113818)

[11.5. Medicamentos huérfanos 45](#_Toc475113819)

[11.6. Medicamentos que presentan un cambio en el perfil de seguridad 51](#_Toc475113820)

[11.7. Medicamentos con modificación al esquema terapéutico 57](#_Toc475113821)

[12. Anexos 63](#_Toc475113822)

# GUÍA DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA ELABORACIÓN DE PMR

## introducción

Al autorizar un medicamento se sabe que el balance beneficio/riesgo es favorable, esta decisión se basa en la información de eficacia y seguridad proveniente de los estudios clínicos efectuados hasta el momento de su autorización. Considerando que, posterior a la autorización del medicamento, el perfil de seguridad del producto puede cambiar con el aumento de pacientes expuestos, el uso a largo plazo, la exposición en condiciones reales, la farmacovigilancia es pieza fundamental en el ciclo de vida de un medicamento.

La farmacovigilancia se define como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.

Por lo tanto, la farmacovigilancia es una responsabilidad compartida entre la Autoridad Reguladora, los integrantes del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, instituciones que realicen investigación en humanos, titulares del registro sanitario o sus representantes legales, distribuidores y comercializadores de los medicamentos o vacunas, y pacientes o usuarios.

Con relación a lo anterior, surge la necesidad de la gestión de riesgos, por lo que es necesaria la generación de un instrumento o herramienta que contenga aquellas actividades dirigidas a detectar, prevenir, minimizar o evitar los riesgos de manera oportuna. Por ende, se establecen los Planes de Manejo de Riesgos (PMR), que se definen como el documento que incluye información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos o vacunas y describe las medidas a tomar para monitorear, prevenir y minimizar los riesgos.

La presente guía se basa en lo establecido en la NOM-220-SSA1-2015, y tiene como objetivo detallar los requerimientos de los planes de manejo de riesgo establecidos en dicha norma, para orientar al usuario en la elaboración de los planes de manejo de riesgo.

## Antecedentes

La implementación de un sistema de farmacovigilancia surge como una necesidad para identificar, caracterizar y minimizar los riesgos que se generarán por el uso de los medicamentos y vacunas. Esto permite a las Agencias Regulatorias tomar decisiones y acciones con el fin proteger la salud de la población.

Entre las herramientas existentes para la gestión de riesgos se encuentran los PMR, mismos que tienen su primer antecedente entre los años 1980 – 1990, cuando la FDA desarrolla el primer Programa de Manejo de Riesgos. Dichos programas estaban orientados a la distribución restringida de algunos medicamentos, como la isotretinoína y clozapina.

En 1997, se presenta la Ley de Modernización de la Administración, donde se establecía que la misión de la FDA era “Promover la salud pública eficientemente, la revisión de la investigación clínica y tomar la acción apropiada y oportuna en la comercialización de los productos regulados y proteger al público de los medicamentos, incluyendo biológicos, lo cuales debían ser eficaces y seguros, además de asegurar la eficacia de los dispositivos médicos.” Derivado de la promulgación de esta ley, surge en 1999 el documento: “*FDA Risk Management Framework Document*”, a partir de una evaluación del sistema de gestión de riesgos de los productos aprobados por la FDA. Esto resultó en la publicación del documento “*Managing the Risks From Medical Product Use”* en el cual:

* Se revisó el proceso de evaluación y aprobación del riesgo de pre-mercadeo, para determinar si los eventos estaban ocurriendo a una tasa mayor que en el pasado. Posteriormente se evaluaron los programas de vigilancia y evaluación de riesgos post - comercialización para evaluar si estaban cumpliendo con su objetivo.
* Se analizaron todas las actividades de gestión de riesgos de la FDA, para evaluar el papel del Organismo en el sistema general de gestión.

Durante la reunión de *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) del 2001, se introdujo por primera vez el concepto de "Vigilancia post-comercialización de fase temprana” (*Early-Phase Post Marketing Vigilance –EPPV*). Posteriormente en las reuniones de Bruselas y Londres se generó la propuesta de la Guía de ICH E2E *Pharmacovigilance Planning*, misma que se publica en su versión definitiva en septiembre del 2002, con el objetivo de “ayudar a planificar las actividades de Farmacovigilancia, especialmente en preparación para el período post-comercialización temprana de un nuevo fármaco”, definiéndose un método estructurado para documentar:

* Los riesgos establecidos de un fármaco
* Los riesgos potenciales no identificados
* Las poblaciones potencialmente en riesgo
* Las situaciones que no han sido estudiadas antes de la aprobación.

Esta guía también establece cómo planificar las actividades de Farmacovigilancia. Se proponen tres directrices:

* Especificación de seguridad
* Plan de Farmacovigilancia
* Estudios de seguridad posteriores a la aprobación.

En mayo de 2002, la EMEA (*The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) publicó recomendaciones referentes de la Farmacovigilancia, con implicaciones legales, destacando la implementación de programas de gestión de riesgos para la recopilación de datos de Farmacovigilancia y la minimización del riesgo.

En marzo de 2005, la FDA publicó los documentos “*Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment”* y *“Risk Minimization Action Plan”.* Los cuales brindan orientación a la industria sobre el desarrollo, implementación y evaluación de planes de acción de minimización de riesgos para los medicamentos recetados, incluyendo los productos biológicos.

Finalmente, en febrero de 2016 la EMA (*European Medicine Agency*) publicó la última versión de la Guía de las buenas prácticas en Farmacovigilancia y Sistema de Gestión de Riesgos.

En México, la implementación de los Planes de Manejo de Riesgos se dio a partir de la publicación de la Norma Oficial Mexicana 220-SSA1-2012. Con la actualización a la NOM 220-SSA1-2015, publicada en el Diario Oficial de la Federación el XX de XXXX de 2017, se renuevan los supuestos para la presentación de PMR, así como los requisitos para su elaboración e implementación, considerando tres categorías distintas según el riesgo del medicamento o vacuna.

## Objetivo general

Definir, conforme a lo establecido en el numeral 8.4.3 de la NOM -220-SSA-2015, la información que deberá contener el Plan de Manejo de Riesgos de los medicamentos o vacunas, mismo que será presentado por el titular o solicitante del registro sanitario.

## objetivos específicos

1. Especificar el contenido de cada uno de los apartados que integran los Planes de Manejo de Riesgos.
2. Definir las diferencias en el contenido de los PMR según la categoría a la que pertenezca cada producto.
3. Definir la información que deberá presentar el PMR en caso de que correspondan a las siguientes situaciones especiales:
   1. Medicamentos genéricos
   2. Vacunas
   3. Medicamentos biológicos y biotecnológicos
   4. Medicamentos biocomparables
   5. Medicamentos Huérfanos
   6. Medicamentos con cambio en el perfil de seguridad
   7. Medicamentos con cambio en el esquema terapéutico

## Generalidades

Esta guía está elaborada con base en lo establecido en la NOM-220-SSA1-2015 INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA y los lineamientos vigentes de las agencias reguladoras reconocidas. De acuerdo a lo establecido en el numeral 8.4.1 de la misma, la elaboración o actualización del Plan de Manejo de Riesgos, responderá a los siguientes supuestos:

1. Se registre un medicamento o vacuna en el país.
2. Se solicite la prórroga de registro sanitario de un medicamento o vacuna en el país (aplica para los medicamentos y vacunas que previo a la prorroga no hayan presentado un PMR).
3. Se solicite la prórroga de registro sanitario de un medicamento o vacuna en el país, del cual exista evidencia de una preocupación o asunto de seguridad a nivel nacional o internacional que afecte el balance beneficio riesgo.
4. Para los medicamentos huérfanos.
5. La autoridad sanitaria lo solicite con base en una preocupación de seguridad o asunto de seguridad.
6. El titular de registro sanitario o su representante legal haya identificado una preocupación de seguridad o asunto de seguridad que lo requiera.
7. Existan cambios en el registro sanitario que impacten en el esquema terapéutico y/o vía de administración.

### Categorías de PMR

Uno de los cambios más importantes que conlleva la actualización de la NOM 220, es la estratificación de los productos farmacéuticos en tres categorías de riesgo, basadas en sus antecedentes regulatorios internacionales, el tiempo de comercialización y el balance beneficio/riesgo del medicamento o vacuna.

Esta estratificación, si bien no implica una diferencia en términos de la información que debe proporcionarse en la descripción del producto ni en las especificaciones de seguridad del mismo, si tiene un impacto importante en las acciones de farmacovigilancia y minimización de riesgos a realizarse según la categoría del producto. Con lo anterior, se busca contribuir al fortalecimiento de las actividades de rutina y concentrar las actividades adicionales de farmacovigilancia y minimización de riesgos en aquellos productos que así lo ameriten.

De acuerdo a lo establecido en la normativa vigente, las categorías para los medicamentos y vacunas son las siguientes:

#### Categoría I

1. Medicamentos genéricos, incluyendo a su medicamento de referencia.

#### Categoría II

1. Medicamentos y vacunas comercializados, de los cuales exista una preocupación o asunto de seguridad a nivel nacional o internacional que afecte el balance beneficio/riesgo.
2. Medicamentos y vacunas con modificaciones que impacten en el esquema terapéutico y/o vía de administración.
3. Moléculas nuevas, biológicos o biotecnológicos que cuenten con un registro sanitario emitido por una autoridad sanitaria reconocida por COFEPRIS e información proveniente de estudios clínicos que permita establecer un perfil de seguridad favorable.
4. Medicamentos Huérfanos que cuenten con un registro sanitario/ reconocimiento de huérfano emitido por una autoridad regulatoria reconocida por COFEPRIS e información proveniente de estudios clínicos que permita establecer un perfil de seguridad favorable.
5. Medicamentos y vacunas de los cuales ya se conozca su perfil de seguridad en otras condiciones y que hayan sufrido modificaciones que impacten su seguridad.

#### Categoría III

1. Moléculas nuevas, biológicos o biotecnológicos que no cuenten con un registro sanitario emitido por una autoridad regulatoria reconocida por COFEPRIS y que la información proveniente de estudios clínicos no permita establecer un perfil de seguridad favorable.
2. Medicamentos Huérfanos que no cuenten con un registro sanitario/reconocimiento de huérfano emitido por una autoridad regulatoria reconocida por COFEPRIS y que la información proveniente de estudios clínicos no permita establecer un perfil de seguridad favorable.
3. Medicamentos y vacunas comercializados en México en donde exista evidencia de un riesgo a nivel nacional o internacional que potencialmente pueda superar al beneficio.

### Estructura general

En términos generales, todo PMR deberá contener los siguientes elementos:

1. Escrito de sometimiento
2. Descripción del producto
3. Especificaciones de seguridad
4. Plan de farmacovigilancia
5. Plan de minimización de riesgos

Como se mencionó previamente, la estructura del PMR no se ve afectada por la categoría del producto, sin embargo sí existen diferencias en el alcance de las acciones de farmacovigilancia y minimización de riesgos, como puede observarse en la siguiente figura:



Adicionalmente, se identificaron particularidades que afectan el contenido de las secciones antes mencionadas. Estas son detalladas en la sección 12. [Consideraciones especiales](#_Consideraciones_especiales) y corresponden a las siguientes situaciones:

* [Medicamentos genéricos](#_Medicamentos_genéricos)
* [Vacunas](#_Vacunas)
* [Medicamentos biológicos y biotecnológicos](#_Medicamentos_biológicos_y)
* [Medicamentos biocomparables](#_Medicamentos_biocomparables)
* [Medicamentos Huérfanos](#_Medicamentos_huérfanos)
* [Medicamentos con cambio en el perfil de seguridad](#_Medicamentos_que_presentan)
* [Medicamentos con cambio en el esquema terapéutico](#_Medicamentos_con_modificación)

## Escrito de sometimiento

La carta de sometimiento deberá contener la siguiente información:

1. Antecedente regulatorio: bajo qué numeral de la NOM-220-SSA1-2015 INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA se está sometiendo el PMR
2. Indicar si el producto solicitará reunión ante el CMN
3. Denominación genérica
4. Denominación distintiva
5. Número de registro (si aplica)
6. Presentaciones
7. Indicación solicitada
8. Categoría del producto, fundamento y justificación con que se establece dicha categoría (numeral correspondiente de la NOM-220-SSA1-2015 INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA)
9. Tipo, título y versión de la actividad de farmacovigilancia adicional propuesta (si es que corresponde)

## Descripción del producto

La información solicitada en este apartado tiene la finalidad de establecer las características regulatorias y farmacológicas esenciales del producto.

Los datos que deberán estar incluidos en esta sección son:

### Información general y regulatoria

* 1. Denominación distintiva (utilizar exclusivamente la denominación distintiva que se utilizará en México)
  2. Denominación genérica
  3. Grupo terapéutico (ATC)
  4. Nombre del titular del registro o solicitante
  5. Número de registro (Si aplica)
  6. Estatus regulatorio(puede ser presentado como anexo)

1. Paises o regiones donde está autorizado
2. Fecha de autorización para cada país o región
3. Estatus de comercialización y fecha de inicio de la misma
4. Si el medicamento está bajo algún esquema de comercialización condicionada (monitoreo adicional de la *EMA*, *black box warning*, etc)

En caso de que el producto contemple distintas indicaciones y estas hayan sido aprobadas en diferentes momentos, favor de incluir el estatus regulatorio diferenciado para cada una de ellas.

* 1. Indicaciones terapéuticas

Se pueden incluir las indicaciones terapéuticas internacionales como parte del PMR Global, sin embargo, es indispensable que se presente la siguiente información específica:

1. Indicaciones terapéuticas ya aprobadas en México (si aplica), con fecha de aprobación de cada una de ellas.
2. Nuevas indicaciones terapéuticas solicitadas en México (si aplica)

### Información farmacológica básica

1. Forma farmacéutica y formulación
2. Deberá incluir una descripción breve de la composición (ej. Origen de los principios activos o biológicos, principales adyuvantes o residuos en el caso de vacunas, otros componentes inertes, etc)
3. Vía de administración
4. Presentaciones
5. Características farmacocinéticas
   1. Liberación
   2. Absorción
   3. Distribución
   4. Metabolismo
   5. Eliminación
6. Características farmacodinámicas
7. Mecanismo de acción
8. Posología

## Especificaciones de seguridad

Este apartado constituye la parte medular del Plan de Manejo de Riesgos, ya que de la información vertida en ella determinan el balance beneficio/riesgo y, consecuentemente, las acciones de farmacovigilancia y minimización de riesgos correspondientes.

Está integrado por diversos elementos:

* 1. Descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad
  2. Información de seguridad post - comercialización disponible
  3. Información de seguridad de usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación
  4. Listado de riesgos importantes
  5. Resumen de los problemas de seguridad
  6. Alertas internacionales

### Descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad

Para poder llegar a la descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad, es necesario primero establecer la información disponible, a través de la caracterización de la enfermedad y el desarrollo del producto, por tanto, este apartado está constituido por 3 elementos:

* 1. La descripción de la enfermedad y sus características epidemiológicas
  2. Desarrollo preclínico y clínico del producto
  3. Poblaciones para las que no existe información de seguridad

#### Descripción de la enfermedad y sus características epidemiológicas

La información contenida en esta sección permite definir las características de la(s) enfermedad(es) que constituyen la indicación del medicamento o vacuna, así como de la población afectada por la misma, permitiendo contextualizar los beneficios y riesgos del producto. Colocar una descripción ejecutiva sobre los siguientes puntos:

1. Breve descripción de la enfermedad objetivo
2. Epidemiología de la indicación (en la medida de lo posible se deberá incluir información específica para México, en caso de que esto no esté disponible, indicar el motivo y proporcionar información internacional)
3. Incidencia y prevalencia de la enfermedad
4. Historia natural de la enfermedad
5. Datos demográficos de la población objetivo (edad, sexo, origen étnico, etc)
6. Fisiopatología de la enfermedad
7. Factores de riesgo para la enfermedad
8. Opciones de tratamiento
9. Comorbilidades
10. Tratamientos concomitantes de las comorbilidades mencionadas

#### Desarrollo preclínico y clínico del producto

Los estudios preclínicos y clínicos que constituyen el desarrollo del producto son los que brindan la certeza científica de la eficacia y seguridad del producto, permiten establecer reacciones adversas y riesgos importantes, así como identificar elementos que pueden constituir preocupaciones de seguridad que deberán ser vigiladas en la etapa post - comercialización.

Es importante que esté incluida la información de la (s) indicación (es) solicitada(s).

##### *Estudios preclínicos*

Se deberá incluir la siguiente información, a través de un resumen detallado o tablas:

1. Número de estudios realizados
2. Tipo de estudios realizados
3. Breve descripción del estudio
4. Detallar los hallazgos de seguridad (toxicidad de dosis únicas y repetidas, toxicidad reproductiva, toxicidad para el desarrollo, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, genotoxicidad, carcinogenicidad, toxicidad general – cardiovascular, respiratoria, del sistema nervioso –, otras toxicidades).
5. Relevancia para el uso clínico, indicando si este hallazgo ha sido confirmado por los datos clínicos, no ha sido refutado adecudamente por los datos clínicos o si su significado es incierto y las implicaciones que esto pudiera tener en la seguridad del producto.
6. Resumen de las preocupaciones de seguridad en la etapa pre-clínica.

##### *Desarrollo clínico*

Se deberá presentar un resumen del desarrollo clínico del producto, que contenga la siguiente información:

* 1. Número de estudios realizados por fase
  2. Una breve sinopsis de cada estudio que incluya el diseño, objetivo, desarrollo y resultados.
  3. Análisis conglomerados de:
     1. Población estudiada y características de la misma (edad, sexo, origen étnico, dosis estudiadas, duración de la exposición, exposición acumulada)
     2. Resultados de eficacia
     3. Hallazgos de seguridad

Adicionalmente, como Anexo, se deberá presentar un reporte más detallado de los estudios clínicos específicos para las indicaciones solicitadas, que permita el análisis de los datos poblacionales, de eficacia y seguridad.

#### Poblaciones para las que no existe información de seguridad

En este apartado, se deben discutir los riesgos sobre las poblaciones que no fueron estudiadas previamente en los estudios clínicos, y cuáles podrían ser los posibles riesgos que en un determinado momento se pudieran presentar por el consumo de dicho medicamento. Estas poblaciones generalmente incluyen las siguientes (pero no se limitan a):

* Población pediátrica
* Población geriátrica
* Mujeres embarazadas o en lactancia
* Insuficiencia renal
* Insuficiencia hepática
* Otras condiciones específicas

### Información de seguridad post – comercialización disponible

Debido a las condiciones controladas en que tradicionalmente se desarrollan los medicamentos, no es posible establecer con absoluta certeza el perfil de seguridad de los medicamentos o vacunas, por lo que en muchas ocasiones, durante el periodo de post - comercialización se identifican o clarifican nuevos problemas de seguridad, haciendo fundamental la recolección y análisis de la información que se genera en esta etapa.

Para aquellos productos ya comercializados, ya sea en México u otro país, se deberá incluir la siguiente información:

#### Estudios post – comercialización

En caso de que se haya llevado algún estudio post-comercialización (nacional o internacional) presentar, al menos la siguiente información:

* Tipo y características de los estudios
* Justificación
* Objetivo del estudio
* Población estudiada
* Duración del estudio
* Pacientes expuestos (número de pacientes y duración de la exposición)
* Detallar hallazgos de seguridad (Reporte final o el reporte parcial de resultados)

#### Uso post - comercialización

* Número de pacientes expuestos, preferentemente expresados en los siguientes supuestos:
  + Por grupo de edad y género
  + Por indicación
  + Por vía de administración
  + Por dosis
* Hallazgos de seguridad
  + Descripción amplia de EA, RAM, SRAM, ESAVI
  + Uso fuera de indicación
  + Uso en poblaciones no estudiadas durante el desarrollo clínico

### Información de seguridad de usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación

Este apartado busca contar con la información de seguridad relativa a un uso inadecuado del producto, sea bajo circunstancias intencionales o accidentales, identificando la posibilidad para que estas se presenten y las consecuencias de las mismas en la persona afectada.

#### Usos fuera de indicación autorizada

Señalar si se ha identificado un posible uso fuera de indicación, el impacto del mismo y qué medidas se consideran para minimizar dicha posibilidad. Indicar si se ha presentado esta situación durante los estudios clínicos o, si aplica, durante la fase post - comercialización.

#### Sobredosis

Señalar si se ha identificado alguna posibilidad de que se presente sobredosis, el impacto del mismo y qué medidas se consideran para minimizar dicha posibilidad. Indicar si se ha presentado esta situación durante los estudios clínicos o, si aplica, durante la fase postcomercialización.

#### Uso ilegal

Señalar si se ha identificado un posible uso ilegal, el impacto del mismo y qué medidas se consideran para minimizar dicha posibilidad. Indicar si se ha presentado esta situación durante los estudios clínicos o, si aplica, durante la fase post - comercialización.

#### Errores de medicación

Señalar si se ha identificado la posibilidad de que se presenten errores de medicación, el impacto del mismo y qué medidas se consideran para minimizar dicha posibilidad. Indicar si se ha mostrado esta situación durante los estudios clínicos o, si aplica, durante la fase post - comercialización.

#### Otros

Dependiendo del producto, es posible que se requiera proporcionar información respecto a otros posibles problemas específicos, como:

* Residuos de la sustancia activa que puedan representar un riesgo a la persona o el medio ambiente
* Problemas relacionados con el uso de dispositivos médicos
* Formas farmacéuticas innovadoras

En el caso de biológicos, biotecnológicos y biocomparables se deberá presentar información respecto al almacenamiento y distribución del medicamento y cómo ésta podría afectar la eficacia o seguridad del producto (por ejemplo, ruptura de cadena de red frio, fotosensibilidad, alteraciones en la reconstitución, etcétera).

### Listado de riesgos importantes

Los riesgos importantes son aquellos que pueden tener un impacto negativo en el balance beneficio/riesgo del producto o que tenga implicaciones para la salud pública. Lo que constituye un riesgo importante dependerá de varios factores incluyendo el impacto en el individuo, la seriedad del riesgo y el impacto en la salud pública.

Un riesgo identificado es aquel para el cual existen pruebas suficientes de una asociación con el medicamento o vacuna de interés, mientras que en un riesgo potencial es el suceso médico no deseado, para el cual existen bases que permiten suponer una asociación con el medicamento o vacuna de interés, pero dicha asociación no ha sido confirmada.

Como lineamiento general, un riesgo es importante cuando amerita ser incluido en las secciones de contraindicaciones, precauciones generales o advertencias de uso de un producto; o bien, cuando ocurren en un número importante de pacientes y pueden llegar a tener consecuencias importantes si no son manejados oportunamente.

#### Riesgos importantes identificados y potenciales

Para cada uno de estos riesgos se deberán poporcionar los siguientes datos:

1. **Tipo de riesgo** (identificado o potencial)
2. **Frecuencia.** Presentar tanto la frecuencia con que se presentó durante los estudios clínicos, como la frecuencia con que se ha registrado durante la vida comercial del producto, si es que éste ya ha sido comercializado. Este dato deberá estar expresado tanto en números absolutos como porcentaje, con un intervalo de confianza del 95%.
3. **Gravedad.** Se deberá describir la gravedad de los eventos, en qué número y porcentaje se presentaron eventos graves. Al igual que la frecuencia, se deberá proporcionar información tanto de estudios clínicos como de producto comercializado, si aplica. En el caso de medicamentos genéricos, solo se deberá describir este apartado si se ha presentado específicamente con su producto.
4. **Consecuencia del riesgo.** describir el desenlace de los eventos, se deberá proporcionar información tanto de estudios clínicos como de producto comercializado, si aplica. En el caso de medicamentos genéricos, solo se deberá describir este apartado si se ha presentado específicamente con su producto.
5. **Severidad.** Se deberá distinguir el número de casos según grado de severidad y que porcentaje representa de los mismos. También se deberá proporcionar información correspondiente a estudios clínicos como a producto comercializado cuando aplique. En el caso de medicamentos genéricos, solo se deberá describir este apartado si se ha presentado especificamente con su producto
6. **Incidencia/prevalencia de base en la población objetivo o bien en la población general.** Mencionar si el riesgo tiene una incidencia o prevalencia específica en la población objetivo que pueda hacer que este se presente con una mayor frecuencia que en población general. En caso de que no se tenga incidencia específica, se podrá proporcionar información respecto a la incidencia en población general.
7. **Grupos o factores de riesgo.** Señalar aquellos factores predisponentes que puedan hacer más factible que se presente el riesgo en el paciente.
8. **Mecanismo potencial.** No en todos los casos se puede establecer con certeza el mecanismo que genera un riesgo, en estos casos se deberá mencionar que se desconoce, y, de ser posible, proporcionar las hipótesis que podrían explicar la asociación.
9. **Posibilidad de prevención (evitabilidad).** Medidas que pueden ser tomadas para evitar que se presente un riesgo o bien, si ya se ha presentado, para evitar su recurrencia.
10. **Impacto en el paciente.** En caso de contar con casos, asociar con el desenlace de los mismos, en caso de que el riesgo no se haya presentado aun, discutir las posibles consecuencias en la vida del paciente.
11. **Impacto en la salud pública.** Discutir, de acuerdo a las características del riesgo, el posible impacto que la presencia de uno o varios casos de este riesgo puedan tener sobre la salud pública y el sistema de salud.
12. **Impacto en el balance beneficio – riesgo del producto.** Se deberá realizar un análisis o discusión argumentando el impacto en el balancie riesgo – beneficio del producto.
13. **Fuentes de evidencia.** Citar las fuentes documentales que soportan la información anteriormente descrita.
14. **Terminología MedDRA asociada** Mencionar todos los términos MedDRA relacionados con el Riesgo

#### Interacciones

Se deberán mencionar todas aquellas interacciones identificadas y potenciales asociadas al producto con otros medicamentos, productos herbolarios, alimentos o suplementos alimenticios; el mecanismo biológico por el que se pueden generar interacciones (si no se presentó en los apartados de farmacocinética y farmacodinamia), así como el efecto que pueden generar en el paciente (ej. aumento o disminución de la efectividad terapéutica del producto o de la sustancia interactuante)

#### Efectos farmacológicos asociados a la clase terapéutica

Describir los riesgos que son característicos de la clase terapéutica a la que pertenece el producto. Se debe señalar con que frecuencia se ha presentado en otros fármacos, la gravedad, severidad y resultado de los eventos y la posibilidad de que se presenten asociados al producto, si es que aun no está descrito para el mismo.

Si esta información ya fue presentada en otra sección del documento, se puede hacer mención a esta situación y señalar donde puede ser encontrada.

### Resumen de los problemas de seguridad

Se deberá incluir un resumen (tabla o listado) de los problemas de seguridad detectados en las secciones anteriores:

* Riesgos identificados importantes
* Riesgos potenciales importantes
* Información faltante

### Alertas internacionales

En este apartado, se deberán incluir todas aquellas medidas tomadas por las autoridades reguladoras a consecuencia de modificaciones en el perfil de seguridad de la molécula(s) o del medicamento.

Se deberá describir la medida regulatoria tomada y el impacto de la misma.

## Plan de farmacovigilancia

El plan de farmacovigilancia describe las actividades de rutina y en algunos casos las actividades adicionales de acuerdo a las especificaciones de seguridad del medicamento o vacuna, diseñadas para monitorear, identificar y caracterizar los riesgos de los medicamentos o vacunas.

En general, para cada preocupación de seguridad deberá existir una actividad de farmacovigilancia asociada.

### 9.1 Actividades de rutina

Todos los productos, independientemente de su categoría, deberán presentar una descripción escrita o gráfica de los procedimientos para la realización de actividades de rutina. Si bien es posible incluir los procesos globales de las empresas, es importante que se describan específicamente los que son o serán utilizados en México, incluyendo las vías de contacto para profesionales de la salud y usuarios.

### 9.2 Actividades adicionales

El tipo de actividad adicional dependerá, en primer lugar, de si el producto es catalogado como categoría II o III. Aquellos que cumplan para los criterios de categoría III deberán presentar, en todos los casos, un estudio de farmacovigilancia o un estudio clínico dependiendo del riesgo del producto y la información que se considere oportuno obtener durante el periodo de post - comercialización temprano del producto.

En el caso de los productos categoría II, dependiendo del riesgo del producto es posible presentar alguna actividad adicional, como:

1. Programas de farmacovigilancia
2. Reporte estimulado
3. Vigilancia activa

Para cada propuesta de actividad adicional se deberá incluir el objetivo, metas, metodología, plan de análisis de resultados y conclusiones. Dentro de la metodología, se deberá considerar la medición de la efectividad o impacto de la actividad adicional.

Asimismo, dentro del plan de farmacovigilancia se deberán mencionar todos aquellos estudios orientados a profundizar el conocimiento respecto a las preocupaciones de seguridad que se estén llevando a cabo o estén por realizarse en México u otros países.

## Plan de minimización de riesgos

El plan de minimización de riesgos describe las actividades e intervenciones que tienen como objetivo el prevenir o reducir la probabilidad o severidad de ocurrencia de RAM asociadas a la utilización del producto.

Al igual que para las actividades de farmacovigilancia, existen actividades de rutina y adicionales, requiriéndose actividades de rutina para todas las categorías, mientras que las adicionales se considerarán para las categorías II y III.

Para cada preocupación de seguridad deberá establecerse una actividad de minimización de riesgos. En el supuesto que se considere que la preocupación de seguridad no requiere una actividad adicional, deberá ser indicado y justificado.

### Actividades de rutina

Las actividades de rutina corresponden a estrategias que son aplicables a todos los medicamentos y se realizan de forma habitual. En general se consideran actividades de rutina:

1. Textos específicos en IPP
2. Instructivo para el paciente
3. Etiquetas, envases y marbetes
4. Restricciones de uso en poblaciones específicas (leyendas de protección)
5. Restricciones para la prescripción

La información para prescribir, es un documento estandarizado dirigido a los profesionales de salud, que les permite acceder de forma rápida a la información del medicamento, incluyendo los riesgos más importantes y comunes asociados al mismo, así como recomendaciones para minimizar la posibilidad de presentación del riesgo o su identificación temprana, como: modificaciones de dosis cuando se presentan reacciones adversas, advertencias sobre posibles interacciones, realización de estudios de laboratorio y gabinete, monitoreo de síntomas específicos, etcétera.

Por otro lado, el instructivo para el paciente también tiene la finalidad de proporcionar información sobre el medicamento y advertencias respecto a su uso, en un lenguaje sencillo y comprensible.

Las etiquetas, envases y marbetes buscan disminuir la posibilidad de errores de medicación, mediante la identificación clara y precisa de los medicamentos o vacunas, especialmente si existe más de una presentación o requieren almacenamiento o manejo especial. También es una medida que contribuye al uso racional del medicamento.

Las restricciones para la prescripción son medidas tomadas desde la Autoridad Regulatoria Nacional para controlar el acceso a medicamentos que pueden entrañar un riesgo importante para la población si se usan en condiciones no autorizadas o bajo supervisión inadecuada o tiene un riesgo importante de presentar abuso o uso ilegal.

Por último, las leyendas de protección incluyen restricciones de uso en poblaciones específicas, generalmente aquellas para las que no se ha estudiado la efectividad y seguridad del producto o para quienes entraña un riesgo importante.

### Actividades adicionales

Las actividades adicionales de minimización de riesgo, están orientadas a reforzar el conocimiento de los riesgos tanto en los profesionales de la salud como en los pacientes. No se deberá mezclar con material promocional para el producto. Algunos ejemplos de actividades adicionales de minimización de riesgos son las siguientes:

1. Material didáctico para profesionales de la salud y pacientes
2. Material de difusión (folletos, páginas de internet, tarjetas de alerta)
3. Programas de acompañamiento
4. Acciones de capacitación
5. Carta dirigida a los profesionales de la salud

## Consideraciones especiales

### Medicamentos genéricos

Los medicamentos genéricos, que tengan un perfil beneficio/riesgo favorable, pertenecen a la categoría I, y por tanto no deberán presentar actividades adicionales de farmacovigilancia o de minimización de riesgos.

Debido a que son productos para los que no se realizó un desarrollo preclínico y clínico completo, existen ciertos elementos que no podrán presentar con el mismo grado de detalle que el innovador:

* Estudios preclínicos: se recomienda incluir los datos disponibles en la literatura, especialmente si existen datos de toxicidad que tengan implicaciones en el perfil de seguridad del producto.
* Desarrollo clínico: Se deberá incluir la información respecto a los estudios con los que se demostró eficacia y seguridad.
* Riesgos: estos deberán coincidir con los del innovador, a menos que exista una situación extraordinaria (por ejemplo que el riesgo esté asociado al excipiente y no a la sustancia activa y esta sea distinta en el producto genérico)
  + Se deberá especificar en cada riesgo si corresponde únicamente al innovador o también se ha presentado en el genérico
  + Frecuencia, gravedad y severidad: respecto a estos tres elementos, en caso de que los riesgos descritos no se hayan presentado en el producto genérico (ya sea durante los estudios realizados o en etapa post - comercialización), se deberá señalar que es un riesgo conocido del innovador que no se ha presentado para el producto genérico y por tanto no existen datos de frecuencia, gravedad y severidad para el mismo.
  + Debido a que los demás elementos incluidos en la descripción de los riesgos no corresponden a información específica del producto innovador y pueden obtenerse a través de diversas fuentes de información, se considera que si pueden ser proporcionados.

| **APARTADO** | | | | | | **Genéricos** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ESCRITO DE SOMETIMIENTO** | | | | | | |
|  | Antecedente regulatorio | | | | | ✓ |
| Denominación genérica | | | | | ✓ |
| Denominación distintiva | | | | | ✓ |
| Número de registro | | | | | ✓ |
| Presentaciones | | | | | ✓ |
| Indicación solicitada | | | | | ✓ |
| Categoría | | | | | ✓ |
| Nombre de la actividad adicional | | | | | No aplica |
| **Descripción general** | | | | | | |
|  | Información general y regulatoria | | | | | |
|  | | Denominación distintiva | | | ✓ |
| Denominación genérica | | | ✓ |
| Grupo terapéutico (ATC) | | | ✓ |
| Nombre del titular del registro o solicitante | | | ✓ |
| Número de registro | | | ✓ |
| Estatus regulatorio | | | ✓ |
| Indicación terapéutica ya aprobada | | | Si aplica |
| Indicación terapéutica solicitada | | | ✓ |
| Información farmacológica básica | | | | | |
|  | | Forma farmacéutica y formulación | | | ✓ |
| Vía de administración | | | ✓ |
| Presentaciones | | | ✓ |
| Características farmacocinéticas (Liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación) | | | ✓ |
| Características farmacodinámicas | | | ✓ |
| Mecanismo de acción | | | ✓ |
| Posología | | | ✓ |
| **Especificaciones de seguridad** | | | | | | |
|  | | Descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad | | | | |
|  | | Descripción de la enfermedad y sus características epidemiológicas | | |
|  | Fisiopatología de la enfermedad | ✓ |
| Historia natural de la enfermedad | ✓ |
| Epidemiología de la indicación | ✓ |
| Factores de riesgo para la enfermedad | ✓ |
| Opciones de tratamiento | ✓ |
| Comorbilidades | ✓ |
| Tratamientos concomitantes | ✓ |
| Desarrollo del producto | | |
|  | Estudios preclínicos | No son necesarios, en caso de existir datos de toxicidad en la literatura, agregarlos citando fuente bibliográfica. |
| Desarrollo clínico | Tendrán que presentar los datos referentes a los estudios con los que demostraron eficacia y seguridad |
| Poblaciones para las que no existe información de seguridad | ✓ |
| Información de seguridad post – comercialización disponible | | | | |
|  | | Estudios post - comercialización | | Si aplica |
| Uso post - comercialización | | Si aplica |
| Información de seguridad de usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación | | | | |
|  | | Usos fuera de indicación autorizada | | ✓ |
| Sobredosis | | ✓ |
| Uso ilegal | | ✓ |
| Errores de medicación | | ✓ |
| Listado de riesgos importantes | | | | |
|  | | Riesgos importantes identificados y potenciales | | |
|  | Tipo de riesgo | ✓ |
| Frecuencia | En caso de que se haya presentado el riesgo en el producto, proporcionar la frecuencia, de lo contrario indicar que no se ha presentado y, si la información es pública, indicar la frecuencia reportada para el innovador |
| Gravedad | En caso de que se haya presentado el riesgo en el producto, proporcionar la gravedad, de lo contrario indicar que no se ha presentado y, si la información es pública, proporcionar los datos del innovador |
| Severidad | En caso de que se haya presentado el riesgo en el producto, proporcionar la severidad, de lo contrario indicar que no se ha presentado y, si la información es pública, proporcionar los datos del innovador |
| Incidencia/prevalencia de base | ✓ |
| Grupo o factores de riesgo | ✓ |
| Mecanismo potencial | ✓ |
| Posibilidad de prevención (evitabilidad) | ✓ |
| Impacto en el paciente | ✓ |
| Impacto en la salud pública | ✓ |
| Impacto en el balance beneficio – riesgo del producto | ✓ |
| Fuente de evidencia | ✓ |
| Terminología MedDRA | ✓ |
| Interacciones | | ✓ |
| Efectos farmacológicos asociados a la clase terapéutica | | ✓ |
| Resumen de los problemas de seguridad | | | | ✓ |
| Alertas internacionales | | | | |
|  | | Alertas internacionales | | ✓ |
| Medidas tomadas por las autoridades reguladoras o los titulares por motivos de seguridad | | ✓ |
| **Plan de farmacovigilancia** | | | | | | |
|  | | Actividades de rutina | | | | ✓ |
| Actividades adicionales | | | | No aplica |
| **Plan de minimización de riesgos** | | | | | | |
|  | | Actividades de rutina | | | | ✓ |
| Actividades adicionales | | | | No aplica |
| \* | | Para todo aquel medicamento que tenga un potencial inmunogénico, se deberá incluir la información respectiva en estudios clínicos, riesgos, datos post - comercialización y efectos farmacológicos asociados a la clase terapéutica | | | | |

### Vacunas

Las particularidades de las vacunas hacen imposible que las siguientes consideraciones apliquen a todos los escenarios, por lo que serán evaluadas cada una según las circunstancias particulares.

En términos generales, los Planes de Manejo de Riesgos para vacunas tienen las siguientes particularidades:

Descripción general

* Se deberá especificar dentro del mecanismo de acción, si la vacuna tiene el objetivo de prevenir una enfermedad o bien las complicaciones más graves de dicha enfermedad.
* Se debe especificar el tipo de vacuna del que se trata (organismos vivos atenuados, organismos inactivados, basada en proteínas, polisacáridos o conjugada, elaborada mediante ingeniería genética, etc.)
* Se debe incluir los materiales de partida, es decir, la cepa, el sistema de bancos semilla, maestro y de trabajo y la descripción de los huevos embrionados.
* Asimismo se deberán incluir los adyuvantes, conservador, estabilizantes, excipientes y residuos.
* Para el caso de vacunas combinadas, se deben incluir las características para cada componente antigénico.
* No en todos los casos será necesario presentar la farmacocinética del producto, pero en caso de presentarse situaciones especiales como nuevas vacunas, nuevas vías de administración, nuevas formas farmacéuticas o sustancias nuevas en la formulación del producto, sí deberá proporcionarse dicha información.

Especificaciones de seguridad

* En lo que respecta al desarrollo preclínico, es importante incluir datos como:
  + Potencia
  + Inmunogenicidad
  + Estudios farmacocinéticos en caso de nuevas vacunas, nuevas vías de administración, nuevas formas farmacéuticas o sustancias nuevas en la formulación del producto.
  + Toxicología general, incluyendo tolerancia local.
  + Toxicología reproductiva en el caso de vacunas a ser administradas en mujeres embrazadas o en edad fértil.
  + Otros datos de toxicología según apliquen (carcinogenicidad, genotoxicidad, poblaciones especiales, etc.), especialmente en el caso de nuevos adyuvantes o aditivos.
  + En el caso de vacunas atenuadas, se deberá proporcionar información respecto a una posible excreción del microorganismo.
  + Asimismo se deberán incluir el potencial inmunogénico de los adyuvantes, conservadores, estabilizantes, excipientes y residuos.
* En el desarrollo clínico
  + Se deberán incluir los estudios con los que se determinó la seguridad, reactogenicidad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna en cuestión.
  + En caso de que aplique, se deberán incluir estudios sobre la excreción del microorganismo, las interacciones con otras vacunas y la interferencia con anticuerpos maternos.
  + Cuando aplique (nuevos productores, vacunas combinadas) se deberá proporcionar datos de no inferioridad con la vacuna de referencia.
  + Coadministración con otras vacunas.
* Descripción de la enfermedad y sus características
  + Las opciones de tratamiento deberán ir enfocadas a tratar los síntomas, secuelas o consecuencias de la no vacunación.
  + En este caso, no se esperan comorbilidades ni tratamientos concomitantes para dichas comorbilidades, por lo que no se requiere cumplir con estos rubros.
* Poblaciones no estudiadas
  + Importante discutir el impacto de los cambios en el sistema inmune mediados por la edad en la respuesta a la vacuna y preocupaciones de seguridad que puedan derivar de esto.
  + Embarazo y lactancia.
  + Poblaciones inmunocomprometidas.
* En lo referente a Información de seguridad de usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación
  + Importante considerar la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos
  + La posibilidad de que se presenten errores de medicación, incluyendo errores técnicos o programáticos como: pérdida de la cadena de frio, administración fuera del calendario recomendado, método equivocado de administración (vía incorrecta, dosis incorrecta, diluyente equivocado, etc.); coexistencia de varias vacunas dirigidas al mismo patógeno y las posibles consecuencias de proporcionar más de una vacuna para la misma patología o más dosis de las recomendadas.
  + También se deberá considerar en vacunas con organismos vivos, la posibilidad de mutación a la variedad silvestre y por tanto el riesgo de que se presente enfermedad.
* Riesgos importantes identificados y potenciales

Entre los riesgos potenciales que se deben considerar se incluyen:

* Pérdida de la inmunidad (protección en el tiempo)
* Interacciones con otras vacunas o con productos usados de manera concomitante (ej. antipiréticos)
* Posibilidad de que se presente enfermedad producida por la vacuna en el caso de vacunas vivas atenuadas.
* En caso de que se presente una modificación técnica a la vacuna, se deberá describir en qué consiste la misma y su impacto en el perfil de seguridad.

| **APARTADO** | | | | | | | **VACUNAS** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ESCRITO DE SOMETIMIENTO** | | | | | | | |
|  | Antecedente regulatorio | | | | | | ✓ |
| Denominación genérica | | | | | | ✓ |
| Denominación distintiva | | | | | | ✓ |
| Número de registro | | | | | | Si aplica |
| Presentaciones | | | | | | ✓ |
| Indicación solicitada | | | | | | ✓ |
| Categoría | | | | | | ✓ |
| Nombre de la actividad adicional | | | | | | ✓ |
| **Descripción general** | | | | | | | |
|  | Información general y regulatoria | | | | | | |
|  | | Denominación distintiva | | | | ✓ |
| Denominación genérica | | | | ✓ |
| Grupo terapéutico (ATC) | | | | ✓ |
| Nombre del titular del registro o solicitante | | | | ✓ |
| Número de registro | | | | Si aplica |
| Estatus regulatorio | | | | ✓ |
| Indicación terapéutica ya aprobada | | | | Si aplica |
| Indicación terapéutica solicitada | | | | ✓ |
| Información farmacológica básica | | | | | | |
|  | | Tipo de vacuna | | | | ✓ |
|  | | Forma farmacéutica y formulación | | | | ✓ |
| Vía de administración | | | | ✓ |
| Presentaciones | | | | ✓ |
| Descripción de los materiales de partida (cepa, sistemas de banco semilla/maestro/Trabajo, huevos embrionados) | | | | ✓ |
| Adyuvantes, conservadores, estabilizantes, excipientes | | | | ✓ |
| Características farmacocinéticas (Liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación) | | | | Solo cuando aplique (ej. nuevas vías de administración, nuevos adyuvantes) |
| Características farmacodinámicas | | | | ✓ |
| Mecanismo de acción | | | | ✓  Especificar el objetivo de la vacuna (prevenir una enfermedad o sólo las consecuencias más graves) |
| Posología | | | | ✓ |
| **Especificaciones de seguridad** | | | | | | | |
|  | | Descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad | | | | | |
|  | | Descripción de la enfermedad y sus características epidemiológicas | | | |
|  | Fisiopatología de la enfermedad | | ✓ |
| Historia natural de la enfermedad | | ✓ |
| Epidemiología de la indicación | | ✓ |
| Factores de riesgo para la enfermedad | | ✓ |
| Opciones de tratamiento | | ✓ |
| Comorbilidades | | No aplica |
| Tratamientos concomitantes | | No aplica |
| Desarrollo del producto | | | |
|  | Estudios preclínicos | | ✓ |
|  | Potencia e inmunogenicidad | ✓ |
| Estudios farmacocinéticos | En caso de ser vacunas nuevas, nuevas vías de administración, nuevas formas farmacéuticas o incluir nuevas sustancias |
| Posibilidad de excreción | Para vacunas con organismos vivos atenuados |
| Estudios de carcinogenicidad, genotoxicidad | Si aplica |
| Potencial inmunogénico de otros elementos contenidos en el producto (adyuvantes, conservadores, estabilizantes, excipientes, residuos) | Especialmente relevante cuando se trata de nuevos elementos en la vacuna |
| Desarrollo clínico | | Deberá incluir estudios de seguridad, reactogenicidad, inmunogenicidad y eficacia |
|  | Posibilidad de excreción | Para vacunas con organismos vivos atenuados |
| Posibilidad de interacciones con otras vacunas | Cuando se prevea la inclusión en un esquema de vacunación en que se administrará de manera concomitante con otras vacunas |
| Posibilidad de interferencia con anticuerpos maternos | Cuando se administre durante el embarazo o los primeros meses de vida del producto |
| Estudios de no inferioridad | Nuevos productores o vacunas combinadas |
| Poblaciones para las que no existe información de seguridad | | ✓ |
|  | |  |  | Impacto de las modificaciones del sistema inmune según la edad sobre la eficacia y seguridad de la vacuna | En caso de no haberse estudiado en todos los grupos etarios |
| Embarazo y lactancia | En caso de administrarse en edad reproductiva |
| Poblaciones inmunocomprometidas | ✓ |
| Información de seguridad post – comercialización disponible | | | | | |
|  | | Estudios post - comercialización | | | Si aplica |
| Uso post - comercialización | | | Si aplica |
| Información de seguridad de usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación | | | | | |
|  | | Usos fuera de indicación autorizada | | | ✓ |
| Sobredosis | | | ✓ |
| Uso ilegal | | | ✓ |
| Errores de medicación | | | Errores técnicos o programáticos |
| Posibilidad de transmisión de agentes infecciosos | | | ✓ |
| Posibilidad de mutación a variedad silvestre | | | Para vacunas con organismos vivos |
| Listado de riesgos importantes | | | | | |
|  | | Riesgos importantes identificados y potenciales | | | |
|  | Tipo de riesgo | | ✓ |
| Frecuencia | | ✓ |
| Gravedad | | ✓ |
| Severidad | | ✓ |
| Incidencia/prevalencia de base | | ✓ |
| Grupo o factores de riesgo | | ✓ |
| Mecanismo potencial | | ✓ |
| Posibilidad de prevención (evitabilidad) | | ✓ |
| Impacto en el paciente | | ✓ |
| Impacto en la salud pública | | ✓ |
| Impacto en el balance beneficio – riesgo del producto | | ✓ |
| Fuente de evidencia | | ✓ |
| Terminología MedDRA | | ✓ |
| Interacciones | | | ✓ |
| Efectos farmacológicos asociados a la clase terapéutica | | | ✓ |
| Resumen de los problemas de seguridad | | | | | ✓ |
| Alertas internacionales | | | | | |
|  | | Alertas internacionales | | | ✓ |
| Medidas tomadas por las autoridades reguladoras o los titulares por motivos de seguridad | | | ✓ |
| **Plan de farmacovigilancia** | | | | | | | |
|  | | Actividades de rutina | | | | | ✓ |
| Actividades adicionales | | | | | ✓ |
| **Plan de minimización de riesgos** | | | | | | | |
|  | | Actividades de rutina | | | | | ✓ |
| Actividades adicionales | | | | | ✓ |

### Medicamentos biológicos y biotecnológicos

La principal diferencia entre un medicamento farmoquímico y un medicamento biológico o biotecnológico deriva del origen, proceso de producción y estructura de los medicamentos biológicos y biotecnológicos, entrañando riesgos específicos derivados de estas características.

Por tanto, las características distintivas de un producto biológico o biotecnológico en términos de la información a presentar en el plan de manejo de riesgo son las siguientes:

* Tipo de molécula (interleucina, anticuerpo monoclonal, enzima, etc.)
* Origen del biofármaco (hospedero productor)
* En las especificaciones de seguridad, se debe incluir siempre una discusión de la inmunogenicidad, y con base en dicha discusión, deberá ser incluido como riesgo identificado, potencial o información faltante si se considera relevante para el balance beneficio/riesgo del producto.
* Dentro del apartado Información de seguridad de uso fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación, se deberá analizar la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos.

| **APARTADO** | | | | | | **MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ESCRITO DE SOMETIMIENTO** | | | | | | |
|  | Antecedente regulatorio | | | | | ✓ |
| Denominación genérica | | | | | ✓ |
| Denominación distintiva | | | | | ✓ |
| Número de registro | | | | | Si aplica |
| Presentaciones | | | | | ✓ |
| Indicación solicitada | | | | | ✓ |
| Categoría | | | | | ✓ |
| Nombre de la actividad adicional | | | | | ✓ |
| **Descripción general** | | | | | | |
|  | Información general y regulatoria | | | | | |
|  | | Denominación distintiva | | | ✓ |
| Denominación genérica | | | ✓ |
| Grupo terapéutico (ATC) | | | ✓ |
| Nombre del titular del registro o solicitante | | | ✓ |
| Número de registro | | | ✓ |
| Estatus regulatorio | | | ✓ |
| Indicación terapéutica ya aprobada | | | Si aplica |
| Indicación terapéutica solicitada | | | ✓ |
| Información farmacológica básica | | | | | |
|  | | Tipo de molécula | | | ✓ |
| Forma farmacéutica y formulación | | | ✓ |
| Vía de administración | | | ✓ |
| Presentaciones | | | ✓ |
| Origen del biofármaco | | | ✓ |
| Características farmacocinéticas (Liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación) | | | ✓ |
| Características farmacodinámicas | | | Si aplica |
| Mecanismo de acción | | | ✓ |
| Posología | | | ✓ |
| **Especificaciones de seguridad** | | | | | | |
|  | | Descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad | | | | |
|  | | Descripción de la enfermedad y sus características epidemiológicas | | |
|  | Fisiopatología de la enfermedad | ✓ |
| Historia natural de la enfermedad | ✓ |
| Epidemiología de la indicación | ✓ |
| Factores de riesgo para la enfermedad | ✓ |
| Opciones de tratamiento | ✓ |
| Comorbilidades | ✓ |
| Tratamientos concomitantes | ✓ |
| Desarrollo del producto | | |
|  | Estudios preclínicos | ✓ |
| Desarrollo clínico | ✓ |
| Poblaciones para las que no existe información de seguridad | ✓ |
| Discusión sobre la posibilidad de que se presente inmunogenicidad y los problemas de seguridad que se podrían presentar por la misma | ✓ |
| Información de seguridad post – comercialización disponible | | | | |
|  | | Estudios post - comercialización | | Si aplica |
| Uso post - comercialización | | Si aplica |
| Información de seguridad de usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación | | | | |
|  | | Usos fuera de indicación autorizada | | ✓ |
| Sobredosis | | ✓ |
| Uso ilegal | | ✓ |
| Errores de medicación | | ✓ |
| Posibilidad de transmisión de agentes infecciosos | | ✓ |
| Listado de riesgos importantes | | | | |
|  | | Riesgos importantes identificados y potenciales | | |
|  | Tipo de riesgo | ✓ |
| Frecuencia | ✓ |
| Gravedad | ✓ |
| Severidad | ✓ |
| Incidencia/prevalencia de base | ✓ |
| Grupo o factores de riesgo | ✓ |
| Mecanismo potencial | ✓ |
| Posibilidad de prevención (evitabilidad) | ✓ |
| Impacto en el paciente | ✓ |
| Impacto en la salud pública | ✓ |
| Impacto en el balance beneficio – riesgo del producto | ✓ |
| Fuente de evidencia | ✓ |
| Terminología MedDRA | ✓ |
| Interacciones | | ✓ |
| Efectos farmacológicos asociados a la clase terapéutica | | ✓ |
| Resumen de los problemas de seguridad | | | | ✓ |
| Alertas internacionales | | | | |
|  | | Alertas internacionales | | ✓ |
| Medidas tomadas por las autoridades reguladoras o los titulares por motivos de seguridad | | ✓ |
| **Plan de farmacovigilancia** | | | | | | |
|  | | Actividades de rutina | | | | ✓ |
| Actividades adicionales | | | | ✓ |
| **Plan de minimización de riesgos** | | | | | | |
|  | | Actividades de rutina | | | | ✓ |
| Actividades adicionales | | | | ✓ |

### Medicamentos biocomparables

Los medicamentos biocomparables deben contener los mismos elementos que los medicamentos biológicos y biotecnológicos innovadores, con la diferencia de que sus estudios clínicos deberán estar enfocados en demostrar biocomparabilidad con el innovador en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia.

Los medicamentos biocomparables deberán incluir los riesgos del producto innovador, pudiendo existir situaciones especiales, como que el riesgo se derive de un componente asociado o de la vía de administración específica, que serán evaluados de forma particular.

* Se deberá especificar en cada riesgo si corresponde únicamente al innovador o también se ha presentado en el biocomparable
* Frecuencia, gravedad y severidad: respecto a estos tres elementos, en caso de que los riesgos descritos no se hayan presentado en el innovador (ya sea durante los estudios clínicos realizados o en etapa post - comercialización), se deberá señalar que es un riesgo conocido del mismo y que no se ha presentado para el producto biocomparable y por tanto no existen datos de frecuencia, gravedad y severidad.
* Debido a que los demás elementos incluidos en la descripción de los riesgos no corresponden a información específica del producto innovador y pueden obtenerse a través de diversas fuentes de información, se considera que si pueden ser proporcionados.

| **APARTADO** | | | | | | **MEDICAMENTOS BIOCOMPARABLES** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ESCRITO DE SOMETIMIENTO** | | | | | | |
|  | Antecedente regulatorio | | | | | ✓ |
| Denominación genérica | | | | | ✓ |
| Denominación distintiva | | | | | ✓ |
| Número de registro | | | | | Si aplica |
| Presentaciones | | | | | ✓ |
| Indicación solicitada | | | | | ✓ |
| Categoría | | | | | ✓ |
| Nombre de la actividad adicional | | | | | ✓ |
| **Descripción general** | | | | | | |
|  | Información general y regulatoria | | | | | |
|  | | Denominación distintiva | | | ✓ |
| Denominación genérica | | | ✓ |
| Grupo terapéutico (ATC) | | | ✓ |
| Nombre del titular del registro o solicitante | | | ✓ |
| Número de registro | | | Si aplica |
| Estatus regulatorio | | | ✓ |
| Indicación terapéutica ya aprobada | | | Si aplica |
| Indicación terapéutica solicitada | | | ✓ |
| Información farmacológica básica | | | | | |
|  | | Tipo de molécula | | | ✓ |
|  | | Forma farmacéutica y formulación | | | ✓ |
| Origen del biofármaco | | | ✓ |
| Vía de administración | | | ✓ |
| Presentaciones | | | ✓ |
| Características farmacocinéticas (Liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación) | | | ✓ |
| Características farmacodinámicas | | | ✓ |
| Mecanismo de acción | | | ✓ |
| Posología | | | ✓ |
| **Especificaciones de seguridad** | | | | | | |
|  | | Descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad | | | | |
|  | | Descripción de la enfermedad y sus características epidemiológicas | | |
|  | Fisiopatología de la enfermedad | ✓ |
| Historia natural de la enfermedad | ✓ |
| Epidemiología de la indicación | ✓ |
| Factores de riesgo para la enfermedad | ✓ |
| Opciones de tratamiento | ✓ |
| Comorbilidades | ✓ |
| Tratamientos concomitantes | ✓ |
| Desarrollo del producto | | |
|  | Estudios preclínicos | Si aplica |
| Desarrollo clínico | Tendrán que presentar los datos de los estudios con los que demostraron biocomparabilidad con el innovador en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia. |
| Poblaciones para las que no existe información de seguridad | ✓ |
| Discusión sobre la posibilidad de que se presente inmunogenicidad y los problemas de seguridad que se podrían presentar por la misma | ✓ |
| Información de seguridad post – comercialización disponible | | | | |
|  | | Estudios post - comercialización | | Si aplica |
| Uso post - comercialización | | Si aplica |
| Información de seguridad de usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación | | | | |
|  | | Usos fuera de indicación autorizada | | ✓ |
| Sobredosis | | ✓ |
| Uso ilegal | | ✓ |
| Errores de medicación | | ✓ |
| Posibilidad de transmisión de agentes infecciosos | | ✓ |
| Listado de riesgos importantes | | | | |
|  | | Riesgos importantes identificados y potenciales | | |
|  | Tipo de riesgo | ✓ |
| Frecuencia | En caso de que se haya presentado el riesgo en el producto, proporcionar la frecuencia, de lo contrario indicar que no se ha presentado y, si la información es pública, indicar la frecuencia reportada para el innovador |
| Gravedad | En caso de que se haya presentado el riesgo en el producto, proporcionar la gravedad, de lo contrario indicar que no se ha presentado y, si la información es pública, proporcionar los datos del innovador |
| Severidad | En caso de que se haya presentado el riesgo en el producto, proporcionar la severidad, de lo contrario indicar que no se ha presentado y, si la información es pública, proporcionar los datos del innovador |
| Incidencia/prevalencia de base | ✓ |
| Grupo o factores de riesgo | ✓ |
| Mecanismo potencial | ✓ |
| Posibilidad de prevención (evitabilidad) | ✓ |
| Impacto en el paciente | ✓ |
| Impacto en la salud pública | ✓ |
| Impacto en el balance beneficio – riesgo del producto | ✓ |
| Fuente de evidencia | ✓ |
| Terminología MedDRA | ✓ |
| Interacciones | | ✓ |
| Efectos farmacológicos asociados a la clase terapéutica | | ✓ |
| Resumen de los problemas de seguridad | | | | ✓ |
| Alertas internacionales | | | | |
|  | | Alertas internacionales | | ✓ |
| Medidas tomadas por las autoridades reguladoras o los titulares por motivos de seguridad | | ✓ |
| **Plan de farmacovigilancia** | | | | | | |
|  | | Actividades de rutina | | | | ✓ |
| Actividades adicionales | | | | ✓ |
| **Plan de minimización de riesgos** | | | | | | |
|  | | Actividades de rutina | | | | ✓ |
| Actividades adicionales | | | | ✓ |

### Medicamentos huérfanos

Debido a que estos medicamentos están dirigidos al tratamiento de patologías que ocurren con una incidencia muy baja, sus Planes de Manejo de Riesgo frecuentemente tienen datos limitados:

* Información epidemiológica, se podrá utilizar la información internacional si no se cuenta con datos nacionales.
* Generalmente existen limitaciones importantes en el desarrollo preclínico y clínico, estas deberán ser mencionadas y deberá ser analizado el impacto de estas limitaciones en la seguridad del producto.
* En caso de que el medicamento huérfano sea un biológico o biotecnológico, deberá cumplir con las características del mismo en términos de presentar datos referentes al tipo de molécula, origen biológico de la molécula, análisis de inmunogenicidad y riesgo de transmisión de agentes infecciosos.

| **APARTADO** | | | | | | **MEDICAMENTOS HUERFANOS** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ESCRITO DE SOMETIMIENTO** | | | | | | |
|  | Antecedente regulatorio | | | | | ✓ |
| Denominación genérica | | | | | ✓ |
| Denominación distintiva | | | | | ✓ |
| Número de registro | | | | | ✓ |
| Presentaciones | | | | | ✓ |
| Indicación solicitada | | | | | ✓ |
| Categoría | | | | | ✓ |
| Nombre de la actividad adicional | | | | | ✓ |
| **Descripción general** | | | | | | |
|  | Información general y regulatoria | | | | | |
|  | | Denominación distintiva | | | ✓ |
| Denominación genérica | | | ✓ |
| Grupo terapéutico (ATC) | | | ✓ |
| Nombre del titular del registro o solicitante | | | ✓ |
| Número de registro | | | ✓ |
| Estatus regulatorio | | | ✓ |
| Indicación terapéutica ya aprobada | | | Si aplica |
| Indicación terapéutica solicitada | | | ✓ |
| Información farmacológica básica | | | | | |
|  | | Forma farmacéutica y formulación | | | ✓ |
| Vía de administración | | | ✓ |
| Presentaciones | | | ✓ |
| Tipo de molécula | | | En caso de ser biológico o biotecnológico |
| Origen del biofármaco | | | En caso de ser biológico o biotecnológico |
| Características farmacocinéticas (Liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación) | | | ✓ |
| Características farmacodinámicas | | | ✓ |
| Mecanismo de acción | | | ✓ |
| Posología | | | ✓ |
| **Especificaciones de seguridad** | | | | | | |
|  | | Descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad | | | | |
|  | | Descripción de la enfermedad y sus características epidemiológicas | | |
|  | Fisiopatología de la enfermedad | ✓ |
| Historia natural de la enfermedad | ✓ |
| Epidemiología de la indicación | ✓ |
| Factores de riesgo para la enfermedad | ✓ |
| Opciones de tratamiento | ✓ |
| Comorbilidades | ✓ |
| Tratamientos concomitantes | ✓ |
| Desarrollo del producto | | |
|  | Estudios preclínicos | ✓ |
| Desarrollo clínico | ✓ |
| Poblaciones para las que no existe información de seguridad | ✓ |
| Análisis de la posibilidad de que se presente inmunogenicidad y sus implicaciones | En caso de ser un producto biológico o biotecnológico |
| Información de seguridad post – comercialización disponible | | | | |
|  | | Estudios post - comercialización | | Si aplica |
| Uso post - comercialización | | Si aplica |
| Información de seguridad de usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación | | | | |
|  | | Usos fuera de indicación autorizada | | ✓ |
| Sobredosis | | ✓ |
| Uso ilegal | | ✓ |
| Errores de medicación | | ✓ |
| Posibilidad de transmisión de agentes infecciosos | | En caso de ser medicamento biológico o biotecnológico |
| Listado de riesgos importantes | | | | |
|  | | Riesgos importantes identificados y potenciales | | |
|  | Tipo de riesgo | ✓ |
| Frecuencia | ✓ |
| Gravedad | ✓ |
| Severidad | ✓ |
| Incidencia/prevalencia de base | ✓ |
| Grupo o factores de riesgo | ✓ |
| Mecanismo potencial | ✓ |
| Posibilidad de prevención (evitabilidad) | ✓ |
| Impacto en el paciente | ✓ |
| Impacto en la salud pública | ✓ |
| Impacto en el balance beneficio – riesgo del producto | ✓ |
| Fuente de evidencia | ✓ |
| Terminología MedDRA | ✓ |
| Interacciones | | ✓ |
| Efectos farmacológicos asociados a la clase terapéutica | | ✓ |
| Resumen de los problemas de seguridad | | | | ✓ |
| Alertas internacionales | | | | |
|  | | Alertas internacionales | | ✓ |
| Medidas tomadas por las autoridades reguladoras o los titulares por motivos de seguridad | | ✓ |
| **Plan de farmacovigilancia** | | | | | | |
|  | | Actividades de rutina | | | | ✓ |
| Actividades adicionales | | | | ✓ |
| **Plan de minimización de riesgos** | | | | | | |
|  | | Actividades de rutina | | | | ✓ |
| Actividades adicionales | | | | ✓ |

### Medicamentos que presentan un cambio en el perfil de seguridad

Durante la vida de un producto, es habitual que sus problemas de seguridad se actualicen conforme el uso del mismo se vaya extendiendo tanto en tiempo como en población. Estas actualizaciones pueden ser positivas o negativas en términos del balance beneficio/riesgo del producto y pueden deberse a distintas causas, por ejemplo:

* Un riesgo potencial puede convertirse en un riesgo identificado
* Pueden completarse estudios que proporcionen más información respecto a información faltante
* Puede conocerse mejor el mecanismo de producción de un riesgo
* Puede redefinirse la frecuencia, severidad o gravedad de un riesgo
* Pueden presentarse nuevas preocupaciones de seguridad
* Puede identificarse un uso fuera de indicación que implica un riesgo para el paciente
* Pueden identificarse nuevas interacciones
* Pueden descartarse riesgos, interacciones u otras preocupaciones de seguridad previamente descritas

En estos casos, en el escrito de sometimiento se deberá explicar brevemente en que consiste la modificación, el sustento de la misma y en que secciones del PMR se encuentran las modificaciones.

Se deberán modificar las secciones afectadas por el cambio en el perfil de seguridad, actualizar la sección “Resumen de los problemas de seguridad” y agregar dos secciones:

* Nuevos problemas de seguridad identificados
* Análisis del impacto en el perfil beneficio/riesgo del producto

Según el cambio en el perfil de seguridad, puede requerirse una modificación en las actividades de farmacovigilancia y minimización de riesgos.

| **APARTADO** | | | | | | **MEDICAMENTOS CON ACTUALIZACIONES EN SU PERFIL DE SEGURIDAD** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ESCRITO DE SOMETIMIENTO** | | | | | | |
|  | Antecedente regulatorio | | | | | ✓ |
| Denominación genérica | | | | | ✓ |
| Denominación distintiva | | | | | ✓ |
| Número de registro | | | | | ✓ |
| Presentaciones | | | | | ✓ |
| Indicación solicitada | | | | | ✓ |
| Categoría | | | | | ✓ |
| Nombre de la actividad adicional | | | | | Dependiendo del impacto del cambio en el perfil se podría modificar una actividad ya iniciada, agregar una nueva o ratificar la existente |
| **Descripción general** | | | | | | |
|  | Información general y regulatoria | | | | | |
|  | | Denominación distintiva | | | - |
| Denominación genérica | | | - |
| Grupo terapéutico (ATC) | | | - |
| Nombre del titular del registro o solicitante | | | - |
| Número de registro | | | - |
| Estatus regulatorio | | | En caso de existir modificaciones |
| Indicación terapéutica ya aprobada | | | En caso de que el cambio en el perfil de seguridad restringa o altere la indicación |
| Indicación terapéutica solicitada | | | - |
| Información farmacológica básica | | | | | |
|  | | Forma farmacéutica y formulación | | | - |
| Vía de administración | | | - |
| Presentaciones | | | - |
| Características farmacocinéticas (Liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación) | | | - |
| Características farmacodinámicas | | | - |
| Mecanismo de acción | | | En caso de que exista alguna modificación |
| Posología | | | - |
| **Especificaciones de seguridad** | | | | | | |
|  | | Descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad | | | | |
|  | | Descripción de la enfermedad y sus características epidemiológicas | | |
|  | Fisiopatología de la enfermedad | - |
| Historia natural de la enfermedad | - |
| Epidemiología de la indicación | - |
| Factores de riesgo para la enfermedad | En caso de que exista alguna modificación |
| Opciones de tratamiento | - |
| Comorbilidades | - |
| Tratamientos concomitantes | - |
| Desarrollo del producto | | |
|  | Estudios preclínicos | - |
| Desarrollo clínico |  |
| Poblaciones para las que no existe información de seguridad | En caso de que exista alguna modificación |
| Información de seguridad post – comercialización disponible | | | | |
|  | | Estudios post - comercialización | | En caso de que exista alguna modificación |
| Uso post - comercialización | | En caso de que exista alguna modificación |
| Información de seguridad de usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación | | | | |
|  | | Usos fuera de indicación autorizada | | En caso de que exista alguna modificación |
| Sobredosis | | En caso de que exista alguna modificación |
| Uso ilegal | | En caso de que exista alguna modificación |
| Errores de medicación | | En caso de que exista alguna modificación |
| Listado de riesgos importantes | | | | |
|  | | Nuevos problemas de seguridad identificados | | En caso de que el cambio en el perfil de seguridad se deba a un nuevo problema identificado o potencial, deberá ser mencionado en esta sección, junto con la fuente de información, si se considera un riesgo importante y las medidas tomadas o que se tomarán (nuevos estudios, actividades adicionales de farmacovigilancia o de minimización de riesgos, etc.) |
|  | | Riesgos importantes identificados y potenciales | | |
|  | Tipo de riesgo | En caso de que exista alguna modificación |
| Frecuencia | En caso de que exista alguna modificación |
| Gravedad | En caso de que exista alguna modificación |
| Severidad | En caso de que exista alguna modificación |
| Incidencia/prevalencia de base | En caso de que exista alguna modificación |
| Grupo o factores de riesgo | En caso de que exista alguna modificación |
| Mecanismo potencial | En caso de que exista alguna modificación |
| Posibilidad de prevención (evitabilidad) | En caso de que exista alguna modificación |
| Impacto en el paciente | En caso de que exista alguna modificación |
| Impacto en la salud pública | En caso de que exista alguna modificación |
| Impacto en el balance beneficio – riesgo del producto | En caso de que exista alguna modificación |
| Fuente de evidencia | En caso de que exista alguna modificación |
| Terminología MedDRA | En caso de que exista alguna modificación |
| Interacciones | | En caso de que exista alguna modificación |
| Efectos farmacológicos asociados a la clase terapéutica | | En caso de que exista alguna modificación |
| Resumen de los problemas de seguridad | | | | ✓ |
| Análisis del impacto en el balance beneficio/riesgo | | | | ✓ |
| Alertas internacionales | | | | |
|  | | Alertas internacionales | | Si aplica |
| Medidas tomadas por las autoridades reguladoras o los titulares por motivos de seguridad | | ✓ |
| **Plan de farmacovigilancia** | | | | | | |
|  | | Actividades de rutina | | | | Modificar según corresponda |
| Actividades adicionales | | | | Dependiendo del impacto del cambio en el perfil, se deberá:   1. Justificar la no necesidad de una actualización o inicio de una nueva actividad adicional 2. Proponer la modificación a una actividad adicional ya planteada 3. Proponer una nueva actividad adicional |
| **Plan de minimización de riesgos** | | | | | | |
|  | | Actividades de rutina | | | | Modificar según corresponda |
| Actividades adicionales | | | | Dependiendo del impacto del cambio en el perfil, se deberá:   1. Justificar la no necesidad de una actualización o inicio de una nueva actividad adicional 2. Proponer la modificación a una actividad adicional ya planteada 3. Proponer una nueva actividad adicional |

### Medicamentos con modificación al esquema terapéutico

En caso de que se someta un plan de manejo de riesgos para un medicamento o vacuna bajo el supuesto 8.4.1.7 de la NOM-220-SSA1-2015 que establece “Elaborar o actualizar un PMR para medicamentos y vacunas cuando existan cambios en el registro sanitario que impacten en el esquema terapéutico y/o vía de administración”, se deberá proporcionar la siguiente información adicional:

* En el escrito de sometimiento se deberá explicar brevemente en que consiste la modificación, el sustento de la misma y en que secciones del PMR se encuentran las modificaciones
* Se deberán proporcionar los estudios preclínicos y clínicos que sustenten el nuevo esquema terapéutico o vía de administración
* En caso de que la modificación se derive de un problema de seguridad, se deberá explicar el mismo en las secciones correspondientes (por ejemplo: riesgos, experiencia post - comercialización, información de seguridad de usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación, alertas internacionales, etc.)
* En caso de que la modificación impacte en la indicación, se deberá proporcionar toda la información técnica necesaria para sustentar dicha indicación.
* Debido a que la modificación al esquema terapéutico y/o vía d administración es una condicionante para que un medicamento sea categoría II, en caso de que no se haya planteado previamente, se deberán presentar actividades adicionales de farmacovigilancia y de minimización de riesgos, o bien, se deberán revisar las ya existentes.

| **APARTADO** | | | | | | **Genéricos** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ESCRITO DE SOMETIMIENTO** | | | | | | |
|  | Antecedente regulatorio | | | | | ✓ |
| Denominación genérica | | | | | ✓ |
| Denominación distintiva | | | | | ✓ |
| Número de registro | | | | | ✓ |
| Presentaciones | | | | | ✓ |
| Indicación solicitada | | | | | Si aplica |
| Categoría | | | | | ✓ |
| Nombre de la actividad adicional | | | | | ✓ |
| **Descripción general** | | | | | | |
|  | Información general y regulatoria | | | | | |
|  | | Denominación distintiva | | | ✓ |
| Denominación genérica | | | ✓ |
| Grupo terapéutico (ATC) | | | ✓ |
| Nombre del titular del registro o solicitante | | | ✓ |
| Número de registro | | | ✓ |
| Estatus regulatorio | | | ✓ |
| Indicación terapéutica ya aprobada | | | ✓ |
| Indicación terapéutica solicitada | | | Si aplica |
| Información farmacológica básica | | | | | |
|  | | Forma farmacéutica y formulación | | | Actualizar en caso de que aplique |
| Vía de administración | | | Actualizar en caso de que aplique |
| Presentaciones | | | Actualizar en caso de que aplique |
| Características farmacocinéticas (Liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación) | | | Actualizar en caso de que aplique |
| Características farmacodinámicas | | | Actualizar en caso de que aplique |
| Mecanismo de acción | | | Actualizar en caso de que aplique |
| Posología | | | Actualizar en caso de que aplique |
| **Especificaciones de seguridad** | | | | | | |
|  | | Descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad | | | | |
|  | | Descripción de la enfermedad y sus características epidemiológicas | | |
|  | Fisiopatología de la enfermedad | Actualizar en caso de que aplique |
| Historia natural de la enfermedad | Actualizar en caso de que aplique |
| Epidemiología de la indicación | Actualizar en caso de que aplique |
| Factores de riesgo para la enfermedad | Actualizar en caso de que aplique |
| Opciones de tratamiento | Actualizar en caso de que aplique |
| Comorbilidades | Actualizar en caso de que aplique |
| Tratamientos concomitantes | Actualizar en caso de que aplique |
| Desarrollo del producto | | |
|  | Estudios preclínicos | Presentar los estudios que sustenten la modificación |
| Desarrollo clínico | Presentar los estudios que sustenten la modificación |
| Poblaciones para las que no existe información de seguridad | Actualizar |
| Información de seguridad post – comercialización disponible | | | | |
|  | | Estudios post - comercialización | | Si aplica |
| Uso post - comercialización | | Si aplica |
| Información de seguridad de usos fuera de indicación autorizada, sobredosis, uso ilegal, errores de medicación | | | | |
|  | | Usos fuera de indicación autorizada | | Actualizar en caso de que aplique |
| Sobredosis | | Actualizar en caso de que aplique |
| Uso ilegal | | Actualizar en caso de que aplique |
| Errores de medicación | | Actualizar en caso de que aplique |
| Listado de riesgos importantes | | | | |
|  | | Riesgos importantes identificados y potenciales | | |
|  | Tipo de riesgo | Actualizar en caso de que aplique |
| Frecuencia | Actualizar en caso de que aplique |
| Gravedad | Actualizar en caso de que aplique |
| Severidad | Actualizar en caso de que aplique |
| Incidencia/prevalencia de base | Actualizar en caso de que aplique |
| Grupo o factores de riesgo | Actualizar en caso de que aplique |
| Mecanismo potencial | Actualizar en caso de que aplique |
| Posibilidad de prevención (evitabilidad) | Actualizar en caso de que aplique |
| Impacto en el paciente | Actualizar en caso de que aplique |
| Impacto en la salud pública | Actualizar en caso de que aplique |
| Impacto en el balance beneficio – riesgo del producto | Actualizar en caso de que aplique |
| Fuente de evidencia | Actualizar en caso de que aplique |
| Terminología MedDRA | Actualizar en caso de que aplique |
| Interacciones | | Actualizar en caso de que aplique |
| Efectos farmacológicos asociados a la clase terapéutica | | Actualizar en caso de que aplique |
| Resumen de los problemas de seguridad | | | | Actualizar en caso de que aplique |
| Alertas internacionales | | | | |
|  | | Alertas internacionales | | Si aplica |
| Medidas tomadas por las autoridades reguladoras o los titulares por motivos de seguridad | | Si aplica |
| **Plan de farmacovigilancia** | | | | | | |
|  | | Actividades de rutina | | | | ✓ |
| Actividades adicionales | | | | Plantear actividades adicionales si antes no se tenían contempladas o revisar si las ya existentes requieren modificación |
| **Plan de minimización de riesgos** | | | | | | |
|  | | Actividades de rutina | | | | ✓ |
| Actividades adicionales | | | | Plantear actividades adicionales si antes no se tenían contempladas o revisar si las ya existentes requieren modificación |

## Anexos