

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
FACULTAD DE FARMACIA



INFORME DE PRÁCTICA DIRIGIDA

CENTRO DE PRÁCTICA:
ASTRAZENECA CAMCAR S.A.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:
“DOCUMENTACIÓN DE PROCEDIMIENTOS DE ACTIVIDADES DE FARMACOVIGILANCIA POST-COMERCIALIZACIÓN PARA CUMPLIR CON LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA EN EL DEPARTAMENTO DE PATIENT SAFETY ASTRAZENECA CAMCAR S.A. DURANTE EL I SEMESTRE DEL 2019”

AMANDA BEATRICE AGUILAR CALDERÓN

CARNÉ: B00089

CLARISEY BRIGITTE MOLINA RODRÍGUEZ

CARNÉ: B34329

COMITÉ ASESOR:

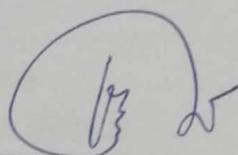
Coordinador de práctica dirigida: DR. JORGE PACHECO MOLINA

Tutor en centro de práctica: DR. JUAN JOSÉ BALDI CASTRO

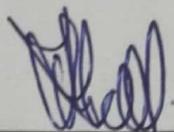
Tutor académico de la Facultad de Farmacia: DRA. VICTORIA HALL RAMÍREZ

ENERO A JUNIO DE 2019

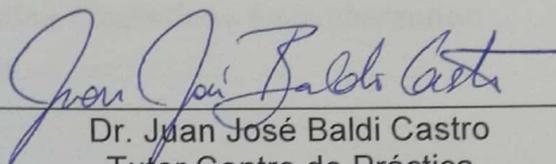
“Esta Práctica Dirigida de Graduación fue aceptada por la Comisión de Trabajos Finales de Graduación de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Licenciatura en Farmacia”



Dr. Jorge Pacheco Molina
Coordinador



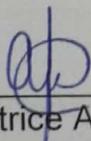
Dra. Victoria Hall Ramírez
Tutora académica



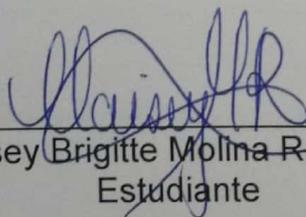
Dr. Juan José Baldi Castro
Tutor Centro de Práctica



Dr. Alfonso Pereira Céspedes
Lector



Amanda Beatrice Aguilar Calderón
Estudiante



Clarisey Brigitte Molina Rodríguez
Estudiante

Tabla de Contenido

I.	Práctica Dirigida.....	3
1.	Objetivos de la Práctica Dirigida.....	3
1.1.	Objetivo General	3
1.2.	Objetivos específicos	3
2.	Marco teórico de Práctica Dirigida.....	4
3.	Memorias de actividades	6
II.	Proyecto de investigación.....	29
1.	Objetivos.....	30
1.1.	Objetivo General	30
1.2.	Objetivos específicos	30
2.	Marco teórico y antecedentes.....	31
2.1.	Farmacovigilancia	31
2.2.	Procedimientos Operativos Estandarizados	37
2.3.	AstraZeneca	38
3.	Justificación	39
4.	Metodología.....	42
4.1.	Revisión bibliográfica	42
4.2.	Investigación sobre la ejecución de actividades de farmacovigilancia en AZ CAMCAR	42
4.3.	Elaboración de los POEs	43
5.	Resultados.....	44
5.1.	Revisión Bibliográfica	44
5.2.	Procedimientos Operativos Estandarizados	75
5.1.	76
5.2.	76
5.3.	Formularios anexos a los Procedimientos Operativos Estandarizados..	82
6.	Discusión	86
7.	Conclusiones.....	90
8.	Recomendaciones	91
9.	Referencias bibliográficas.....	92

Abreviaturas

AZ: AstraZeneca

CAM: Centroamérica

CAR: Caribe

PS: Patient Safety

OMS: Organización Mundial de la Salud

RAM: Reacción Adversa a Medicamentos

UMC: Uppsala Monitoring Centre

CARICOM: Comunidad del Caribe

CARPHA: Agencia de Salud Pública del Caribe

CRS: Sistema Regulatorio del Caribe

CNFV: Centro Nacional de Farmacovigilancia

AR: Autoridad regulatoria

POE: Procedimiento Operativo Estandarizado

BPFV: Buenas Prácticas de Farmacovigilancia

UE: Unión Europea

EMA: European Medicines Agency

SUSAR: Reacciones adversas serias no esperadas sospechadas

ICH: Conferencia Internacional sobre Armonización

CIOMS: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas

ICSR: Reportes de seguridad de casos individuales

IPS: Informes Periódicos de Seguridad

PGR: Plan de Gestión de Riesgo

EA: Evento adversos

EAP: Programas de Acceso Temprano

ODCP: Programa Organizado de Recolección de Datos

PSLL: *Periodic SUSAR Line Listings*

Glosario

Alcance: capacidad intelectual, física o de cualquier índole que hace posible realizar, abordar o acceder a algo en particular (1).

Autoridad Regulatoria de medicamentos: organismo que establece y da mantenimiento a las políticas, leyes y reglas necesarias con el fin de asegurar que los medicamentos; incluyendo vacunas, productos farmacéuticos y productos biológicos, cumplan con especificaciones de calidad, seguridad y eficacia (2).

Causalidad: es el resultado de evaluar individualmente la relación que existe entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa, lo cual permite determinar una categoría de causalidad (3).

Compliance: concepto ampliamente utilizado a nivel empresarial que se define como la adherencia a normas y regulaciones establecidas por aquellos en autoridad. Incluye los conceptos de obediencia, observancia, respeto y amenabilidad. También abarca aspectos relacionados al deber; hacer lo que se debe hacer, responsabilidad, conducta apropiada y actuar de manera ética (4).

Conciliación: término que se refiere a mantener registros en balance y precisos, en la que se compara dos o más conjuntos de registros con el fin de asegurar su concordancia (5).

Evento adverso: cualquier suceso no deseado experimentado por un paciente, ya sea que se sospeche o no del medicamento administrado (6).

Error de medicación: "cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o dé lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los procedimientos

o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización" (7).

Farmacovigilancia: “la ciencia y actividades relacionadas a la detección, asesoramiento, entendimiento y prevención de efectos adversos u otros problemas relacionados a medicamentos” (8).

Individual Case Safety Report / Reporte de casos individuales de Seguridad: es aquella notificación relativa a un paciente, quien experimentó un acontecimiento médico adverso o alguna alteración en exámenes de laboratorio, del que se sospecha que pudo ser causado por un medicamento (9).

Informe Periódico de Seguridad (IPS, PBRER, PSUR): son documentos cuyo objetivo es proveer una evaluación del riesgo-beneficio de un producto medicinal, en un periodo de tiempo definido, posterior a su aprobación (10).

Plan de Gestión de Riesgo: detalla el proceso para la evaluación, control, comunicación y revisión de la calidad del medicamento durante todo su el ciclo de vida (11).

Reacción adversa a medicamento: cualquier respuesta a un medicamento que es nociva, no intencionada y es generada a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento; es decir, son efectos no deseados y no intencionados de un medicamento durante su uso adecuado (12).

Señal: “información notificada sobre una posible relación causal entre un evento adverso y un fármaco, siendo previamente la relación desconocida o incompletamente documentada” (13, 14).

Situación especial: se conoce como situación especial aquella en la cual se utilice un medicamento en etapas de embarazo o lactancia, uso en población adulta mayor o pediátrica, falta de eficacia terapéutica del medicamento, sobredosis, abuso, usos no aprobados, mal uso, error de medicación o exposición ocupacional (15, 16).

Uso compasivo de medicamentos: es el empleo de medicamentos en pacientes aislados, y al margen de un ensayo clínico, de medicamentos en investigación, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, el médico, bajo su responsabilidad, considere que su uso de tal medicamento es indispensable (17).

Resumen

La farmacovigilancia es una serie de actividades enfocadas en la detección, asesoramiento, entendimiento y prevención de efectos adversos u otros problemas que se relacionen con los medicamentos. Por esto, tiene como objetivo monitorear el perfil de efectos adversos de los medicamentos con el fin de exhibir la eficacia y la seguridad de los mismos.

En la actualidad, algunos países cuentan con autoridades regulatorias que establecen sus regulaciones locales y le dan mantenimiento a su propio sistema de farmacovigilancia, esto con la finalidad de que los medicamentos, productos farmacéuticos y biológicos cumplan con especificaciones de seguridad, calidad y eficacia durante todo el ciclo de vida del producto.

Las compañías farmacéuticas deben contar con un departamento de farmacovigilancia que se haga cargo de todas las actividades y cumplir con las regulaciones establecidas por las autoridades regulatorias de los países en lo que tienen registrados y/o comercialicen sus medicamentos.

Algunas compañías farmacéuticas, por aspectos geográficos y comerciales, cubren varios territorios, obligándolas a cumplir con los requisitos de las autoridades regulatorias de varios países. Esto es un proceso complejo debido a la gran variabilidad en las regulaciones locales y aspectos logísticos. En el caso de AstraZeneca CAMCAR, al ser una compañía multinacional debe cumplir con los requisitos de las autoridades regulatorias de los países pertenecientes a la región de Centroamérica y el Caribe (CAMCAR).

Para facilitar el cumplimiento de las regulaciones locales por parte de las compañías farmacéuticas multinacionales, es vital la creación de Procedimientos Operativos Estandarizados (POEs). Estos últimos son una forma de documentar paso a paso cómo deben llevarse a cabo determinados procesos de una manera detallada y específica con la finalidad de estandarizar los procedimientos y obtener los mismos resultados.

Los POEs garantizan que las actividades a ejecutar se realicen siempre de la misma manera, beneficiando a la industria farmacéutica en la optimización del tiempo y

evitando errores o malas interpretaciones. Además, respaldan los procesos que estas realizan en caso de auditorías internas o inspecciones.

Palabras clave: *farmacovigilancia, autoridad regulatoria, industria farmacéutica, regulaciones, procedimientos operativos estandarizados, evento adverso, situación especial, buenas prácticas de farmacovigilancia, compliance.*

I. Práctica Dirigida

1. Objetivos de la Práctica Dirigida

1.1. Objetivo General

Desarrollar conocimientos sobre procesos, procedimientos y sistemas tanto globales como locales que son utilizados por la empresa AstraZeneca CAMCAR S.A. en actividades de farmacovigilancia para la gestión de reportes de eventos adversos y situaciones especiales, sometimiento de informes periódicos de seguridad, manejo de solicitudes de información médica y buenas prácticas de farmacovigilancia.

1.2. Objetivos específicos

- 1.2.1.** Identificar los requisitos y procesos para los reportes expeditos locales a las autoridades regulatorias correspondientes.
- 1.2.2.** Ejecutar el llenado y archivo de datos relacionados con seguridad de acuerdo a la política global de AstraZeneca y a los requisitos nacionales.
- 1.2.3.** Proponer mecanismos que permitan la mejora en la vigilancia del reporte de eventos adversos, para asegurar el cumplimiento de los estándares de reportes de seguridad dentro de la compañía comercial global y los requerimientos regulatorios.

2. Marco teórico de Práctica Dirigida

AstraZeneca (AZ) es una compañía farmacéutica multinacional cuyos valores se basan en alcanzar el liderazgo científico, hacer las cosas correctas, poner a los pacientes en primer lugar, actuar para ganar y ser emprendedores. Los productos de la compañía van dirigidos al tratamiento de distintas enfermedades relacionadas al área cardiovascular, renal, metabólica, respiratoria, oncológica, inmunitaria, entre otras (18).

AstraZeneca CAMCAR (AZ CAMCAR) Costa Rica S.A. fue creada en el año 2007 como una zona de libre comercio; está encargada del área comercial y no de manufactura. Esta compañía farmacéutica cuenta con alrededor de 166 empleados que laboran en Centroamérica (CAM) y 22 empleados en el Caribe (CAR), para dar soporte a un total de 33 países. Tiene su eje de distribución de medicamentos en Colón, Panamá, donde los productos son facturados desde el Reino Unido y enviados a todas partes del mundo (19).

AZ CAMCAR se encuentra conformada por *Market Access & Government Affairs*, *Human Resources*, *Marketing*, *Comercial*, *Compliance*, *Information Technologies*, *Finance*, *Medical Affairs*, entre otros. El último departamento mencionado abarca las áreas de *Patient Safety (PS)*, *Medical Information*, *Medical Manager*, *Diagnostic*, *Quality Assurance* y *Regulatory Affairs*. El área de PS es la encargada de las actividades de farmacovigilancia con el fin de evaluar y garantizar el uso seguro de sus medicamentos, así como el bienestar de los pacientes que los consumen. Además, es la responsable de la identificación y clasificación de los eventos adversos o situaciones especiales recibidas por parte de la población de la región y posteriormente, de su reporte y sometimiento a las autoridades regulatorias en los plazos correspondientes. Asimismo, se realizan Informes Periódicos de Seguridad de cada uno de sus productos, entre otras acciones. Por otro lado, el área de *Medical Information* maneja consultas de pacientes y profesionales de salud a cerca de los medicamentos de la compañía, brindándoles información científica certera y balanceada que sirva como sustento para una mejor toma de decisiones, sin influir en la relación médico-paciente (19, 20).

La práctica dirigida se centra en el área de PS aprendiendo y poniendo en práctica los procesos, procedimientos y sistemas para la gestión de reportes de eventos adversos

y situaciones especiales de diversas fuentes y su notificación a las autoridades reguladoras. Además, entender y aplicar los sistemas de documentación utilizados por la empresa. Por último, realizar la documentación de los procedimientos propios de la compañía (20).

3. Memorias de actividades

Cuadro I. Memoria de actividades realizadas por Amanda Beatrice Aguilar Calderón durante la práctica dirigida de enero a junio del 2019.

Semana	Fechas	Actividades realizadas
1	7 de enero - 11 de enero	Inicia el internado con una inducción y entrenamientos generales del AstraZeneca CAMCAR asignados por el departamento de Recursos Humanos, cuyo curso es requisito para todo empleado, interno y pasante de la empresa (permanente y temporal). Además, se recibió una inducción propia del área de farmacovigilancia que consistió en conceptos básicos y una breve introducción a las tareas del departamento por parte del Dr. Juan José Baldi. El jueves 10 de enero recibí un entrenamiento vía Skype sobre el uso de formas de PowerPoint, útil para realizar presentaciones agradables. A finales de la semana se realizó el planteamiento de proyecto de graduación con el tutor de la empresa (Dr. Juan José Baldi) para su posterior aprobación.
2	14 de enero -18 de enero	Continúan los entrenamientos generales del departamento de Recursos Humanos e inician los entrenamientos del área de farmacovigilancia (PS). Recibí la capacitación para utilización de la plataforma utilizada para reportes de eventos adversos y situaciones especiales, la cual es necesaria para obtener acceso a ella. El 14 de enero recibí un entrenamiento de la compañía enfocado en qué hacer en caso de una emergencia. Además, junto al Dr. Baldi, se plantearon los objetivos específicos y generales del trabajo de investigación y lista preliminar de POEs a realizar. El viernes 18 de enero realicé el primer reporte de caso en la plataforma mencionada.

3	21 de enero -25 de enero	Continúan los entrenamientos de PS que consisten en una serie de POEs de la compañía y capacitaciones de parte del Dr. Baldi. El 22 de enero recibí un entrenamiento en la utilización de Box, una nube utilizada por la compañía para compartir y guardar documentos. El Dr. Baldi nos empezó a explicar la utilización de la plataforma de eventos adversos y situaciones especiales. Por otro lado, realizamos reporte de varios casos. Además, se inició un entrenamiento llamado Safety Academy (importante para el área de farmacovigilancia). Además, se realizó la lectura del Manual de Patient Safety y el de la plataforma de reporte de eventos adversos y situaciones especiales.
4	28 de enero -1 de febrero	Continúan los entrenamientos de PS. El 29 recibí una charla de Introducción a la Calidad (capacitación asignada por el departamento de recursos humanos). El 30 de enero recibí un entrenamiento llamado “Desarrollo y administración de procedimientos operativos estandarizados” con el fin de apoyar la realización de los POEs para el proyecto de graduación. El 31 recibí una capacitación vía Skype sobre una plataforma recientemente implementada en AZ, utilizada para guardar todo tipo de documento. El 31 de enero el pasante de PS nos explicó el proceso de sometimientos de eventos adversos a la autoridad reguladora de Costa Rica. Además, se inició la recopilación de regulaciones de país cubiertos por CAMCAR para facilitar la elaboración de los POEs y formularios a realizar. Durante esta semana me enfoqué en la regulación de El Salvador realizando la búsqueda en la página de la autoridad regulatoria y en el buscador Google. Por último, continuamos realizando reportes de casos de eventos adversos y situaciones especiales.

5	4 de febrero -8 de febrero	Continúan los entrenamientos de Patient Safety y capacitaciones de parte del Dr. Baldi. Iniciamos junto al Dr. Baldi el planteamiento del primer POE, enfocado en reporte de reacciones adversas en literatura local. Además, continué con la recopilación de regulaciones de países pertinentes, durante esta semana busqué la regulación de Nicaragua en páginas web oficiales del gobierno y de la autoridad regulatoria. Realicé el reporte de varios eventos adversos y situaciones especiales mediante la plataforma. El día 6 de febrero el Dr. Baldi nos explicó más a profundidad el sometimiento de reportes de eventos adversos al Centro Nacional de Farmacovigilancia de Costa Rica, además nos mostró el método con el cual archiva documentos tanto el físico como en digital.
6	11 de febrero-15 de febrero	Se continúa trabajando el primer POE junto al Dr. Baldi. Continúa la recopilación de regulaciones de países pertinentes, esta semana busqué la regulación de Trinidad & Tobago y la de Costa Rica mediante el uso de internet, en las páginas web oficiales. Realicé el reporte de varios eventos adversos y situaciones especiales mediante la plataforma. El día viernes 15 de febrero realizamos un examen final de los módulos del Safety Academy. Por último, realicé la traducción de una guía de reporte de eventos adversos para uso interno de la compañía, para la capacitación de los empleados de AZ de qué hacer en caso de recibir un reporte de un evento adverso asociado a un producto de AZ.
7	18 de febrero –22 de febrero	Finalicé la búsqueda de la regulación de Costa Rica (Se finalizó la recopilación de regulaciones de FV). En conjunto con el Dr. Baldi y Clarisey Molina se finalizó el POE enfocado en reporte de reacciones adversas en literatura local Trabajé en el trabajo escrito (específicamente marco, teórico, la

		sección que habla sobre la sulfanilamida y los retos de la seguridad de los medicamentos. Realicé el envío de formularios locales a la autoridad regulatoria de Costa Rica. Además, realicé junto con Clarisey la conciliación de información de reportes de eventos adversos.
8	25 de febrero- 1 de marzo	Se realizó el sometimiento de reportes de casos. Trabajamos en el POE de manejo de ICSR, específicamente la sección de manejo de ICSRs. Se realizó el sometimiento de casos semanal a la autoridad regulatoria de Costa Rica. Además, se actualizaron las bases de datos de Patient Safety para todos los países que abarca CAMCAR, un procedimiento que se debe realizar de manera mensual para tener al día varia información de Patient Safety CAMCAR ante AZ global. Finalmente, Clarisey y yo iniciamos y finalizamos la redacción de la sección de metodología del trabajo de investigación. El día 26 de febrero asistí a una charla sobre alguno de los medicamentos de AZ.
9	4 de marzo- 8 de marzo	Realizamos el sometimiento de PBRER a Panamá (Pasar todos los IPS a un disco para su envío el físico a la AR). Avanzamos con el POE de manejo de ICSR. Seguimiento de casos, ingreso de reportes de caso a Jasper. Iniciamos la creación de una guía sobre cómo documentar el sometimiento de reportes de casos a las ARs en la plataforma de AZ global junto con Clarisey Molina y Juan José Baldi. Además, realicé la carta de sometimiento que acompaña los reportes de casos a la AR de CR.
10	11 de marzo –15 de marzo	Se realizó el reporte de casos en la plataforma y llenado e impresión de formularios locales de casos de Costa Rica. Avanzamos en el POE de ICSR en conjunto con el Dr. Baldi. Realicé la lectura de la presentación “ <i>Reporting of Multiple Events for a Patient from Post-Marketing Sources</i> ”. Se elaboró

		un borrador de un algoritmo para la notificación de eventos adversos graves a la AR de Cuba.
11	18 de marzo- 22 de marzo	Se realizó el registro de la revisión de literatura en Box. Clarisey y yo continuamos trabajando en trabajo de investigación en base a las correcciones del Dr. Baldi. Re realizó el registro del reconocimiento de recibido de la autoridad reguladora de Costa Rica de ICSR. Inicié en entrenamiento para empezar a utilizar la plataforma base que se utiliza para el manejo de documentos y correspondencia regulatoria. Además, colaboré con el sometimiento de PBRERs a Costa Rica, Guatemala, Ecuador, El Salvador y actualización de datos de contacto a PV a varios países (El Salvador, Trinidad & Tobago y Jamaica). Continuamos realizando reportes de casos y sometimiento a ICSR a AR de Costa Rica. Realicé la traducción del algoritmo para la notificación de eventos adversos graves a la AR de Cuba al inglés para fines de auditoría.
12	25 de marzo- 29 de marzo	Se continuó realizando el ingreso de reportes de casos a Jasper. Se hizo la revisión de calidad de casos (<i>quality check</i>) ya ingresados. Se hizo revisión de calidad del mes de febrero de los casos de Jasper. Se preparó la carta para sometimiento a AR de Costa Rica junto con los formularios locales de los casos de manera impresa. Se actualizaron las bases de datos de PS para todos los países que abarca CAMCAR. El día 27 de marzo asistí a una reunión a la que deben asistir todos los funcionarios de AZ CAMCAR en la que se informa sobre los acontecimientos más importantes de la compañía por trimestre.
13	1 de abril- 5 de abril	Continué con el ingreso de reportes de casos a Jasper. Realicé la preparación de carta para sometimiento a AR de Costa Rica. Realicé el entrenamiento de uso de dos

		plataformas utilizadas para fines regulatorios y de documentación. Realicé la búsqueda de diferencias entre regulaciones de FV entre países centroamericanos para fines del POE de ICSR.
14	8 de abril-12 de abril	Realicé el ingreso de reportes de casos a Jasper, el Ingreso de correspondencia a plataforma oficial de documentos de la compañía, la continuación con los POE (junto con el Dr. Baldi y Clarisey Molina), la elaboración de diagrama de flujo de procesos de FV en conjunto con Dr. Baldi, Clarisey Molina y otro compañero. Continué con la revisión de diferencias entre regulaciones de Centroamérica. El día 9 de abril asistí por vía Skype a un entrenamiento sobre acoso sexual. Este mismo día realicé nuevamente la búsqueda de regulaciones de farmacovigilancia de Honduras y encontré el Proyecto de Ley.
15-18	15 de abril-10 de mayo	La semana del 15 al 19 de abril continué con el trabajando escrito del proyecto de investigación, realizando las correcciones de la Dra. Hall y realizando las referencias el formato Vancouver. Esta semana se presentó el segundo avance. Continué ingresando de reportes de casos a Jasper. Realicé la documentación de correspondencia a plataforma oficial de documentos de la compañía, la continuación con los POE, elaboración de diagrama de flujo de procesos de FV en conjunto con Dr. Baldi, Clarisey Molina y otro compañero. Realicé la actualización de bases de datos de PS junto con Clarisey Molina, esto de manera mensual. Además, realicé la documentación del sometimiento de varios PBRER a diferentes AR de la región. El día 10 de mayo asistí a una charla sobre el cáncer de ovario en donde se explicó de manera superficial la patología y su tratamiento. Continué realizando de manera semanal la preparación de la carta para el sometimiento en físico de los reportes de ICSR en Costa

		Rica junto con los formularios locales impresos. Continué con la revisión de casos en la plata forma de AZ para su envío a AZ global. Durante estas semanas realicé la organización de reportes de casos que requieren seguimiento manual y automatizado (el sistema automático se empezó a implementar en febrero del 2019). Realicé un Excel cuyo fin es facilitar la organización y cumplimientos de plazos a nivel interno y regulatorio de estos el cual se adjuntará como formulario del POE de ICSR. Realicé llamadas vía Skype para el seguimiento de reportes de eventos adversos.
19-21	13 de mayo - 31 de mayo	El día 13 de mayo asistí a una charla presencial sobre acoso sexual y laboral. Continué ingresando de reportes de casos a Jasper. Realicé la documentación de correspondencia a plataforma oficial de documentos de la compañía, además debí realizar la verificación de la documentación de los sometimientos anteriores (desde enero del 2019), y la continuación con los POE junto con Clarisey Molina y el Dr. Baldi. Realicé la actualización de bases de datos de PS junto con Clarisey Molina, esto de manera mensual. Además, realicé la documentación del sometimiento de varios PBRER a diferentes AR de la región. Continué realizando de manera semanal la preparación de la carta para el sometimiento en físico de los reportes de ICSR en Costa Rica junto con los formularios locales impresos. Continué con la revisión de casos en la plata forma de AZ para su envío a AZ global. Realicé llamadas vía Skype para el seguimiento de un par de reportes de eventos adversos.
22	03 de junio- 07 de junio	El día 3 de junio le agregué el formato solicitado por AZ global al POE, agregué referencias, glosario y formularios anexos al POE. Continué ingresando de reportes de casos a Jasper. Realicé la documentación de correspondencia a plataforma

		<p>oficial de documentos de la compañía, la continuación con los POE junto con Clarisey Molina y el Dr. Baldi. Realicé la actualización de bases de datos de PS junto con Clarisey Molina, esto de manera mensual. Además, realicé la documentación del sometimiento de varios PBRER a diferentes AR de la región. Continué realizando de manera semanal la preparación de la carta para el sometimiento en físico de los reportes de ICSR en Costa Rica junto con los formularios locales impresos. Continué con la revisión de casos en la plataforma de AZ para su envío a AZ global. Clarisey Molina y yo tuvimos varias reuniones con el Dr. Baldi con el fin de realizar los último ajustes y detalles del POE de ICSR. El día 4 y el 6 de junio realicé llamadas vía Skype para el seguimiento de un reporte de evento adverso. Durante esta semana realicé junto con Clarisey Molina la discusión, conclusiones y recomendaciones junto con Clarisey Molina. Me encargué de la elaboración de las referencias bibliográficas y realicé modificaciones al marco teórico. Además, me encargué de aspectos finales del trabajo como formato.</p>
23	10 de junio- 14 de junio	<p>Continué ingresando de reportes de casos a Jasper. Realicé la documentación de correspondencia a plataforma oficial de documentos de la compañía. Continué con la revisión de casos en la plataforma de AZ para su envío a AZ global. Además, actualicé documentos en una plataforma de archivo electrónico de documentos oficial de la compañía. Clarisey y yo realizamos las correcciones al trabajo de investigación escrito aportadas por el Dr. Baldi e iniciamos la presentación para la exposición oral del trabajo final de graduación. Realicé dos entrenamientos asignados, uno sobre manejo de consultas de información y otro sobre corrupción y soborno.</p>

		Se realizó la conciliación de los casos ingresados a la plataforma con los reportados por el programa de pacientes a la compañía para mayo. Se realizó el sometimiento de formulario CIOMS-1 a República Dominicana por correo electrónico y a Costa Rica en físico con ayuda del Dr. Baldi.
24	17 de junio- 21 de junio	Continué ingresando de reportes de casos a Jasper. Realicé la documentación de correspondencia a plataforma oficial de documentos de la compañía. Continué con la revisión de casos en la plataforma de AZ para su envío a AZ global. Clarisey y yo continuamos con la elaboración de la presentación de PowerPoint. El día 19 de junio participé en una reunión vía Skype que se enfocó en procesos de PS los cuales fueron actualizados.
25	24 de junio- 28 de junio	Continué ingresando de reportes de casos a Jasper. Realicé la documentación de correspondencia a plataforma oficial de documentos de la compañía. Continué con la revisión de casos en la plataforma de AZ para su envío a AZ global. Clarisey y yo continuamos con la elaboración de la presentación de PowerPoint. El día 25 de junio participé en una reunión con DMS con el fin de aclarar varios puntos. Además, junto con el Dr. Baldi y Clarisey Molina organizamos los IPS pendientes para lo que resta del año.

Cuadro II. Memoria de actividades realizadas por Clarisey Brigitte Molina Rodríguez durante la práctica dirigida de enero a junio del 2019.

Semana	Fechas	Actividades realizadas
1	7 de enero - 11 de enero	<p>Realicé entrenamientos asignados por el departamento de Recursos Humanos.</p> <p>Recibí entrenamiento vía Skype para el empleo de la herramienta PowerPoint.</p> <p>Inducción por parte del tutor del centro de práctica, el Dr. Juan José Baldi Castro, sobre aspectos importantes del área de Farmacovigilancia.</p> <p>Se definió el título del proyecto de investigación a llevar a cabo durante el semestre de práctica.</p>
2	14 de enero -18 de enero	<p>Realicé entrenamiento para recibir acceso a una plataforma empleada en el área de farmacovigilancia (<i>Patient Safety</i>) para el reporte de eventos adversos y situaciones especiales.</p> <p>Continué con los entrenamientos pendientes del departamento de Recursos Humanos y di inicio a los entrenamientos del departamento <i>Patient Safety</i>.</p> <p>Se plantearon los objetivos (general y específicos) del proyecto de investigación, así como las propuestas de Procedimientos Operativos Estandarizados (POEs) a realizar.</p> <p>Recibí un entrenamiento el día 14 de enero por parte de la compañía sobre seguridad laboral y qué medidas tomar en caso de una emergencia.</p>
3	21 de enero -25 de enero	<p>Continué con los entrenamientos del departamento <i>Patient Safety</i>.</p> <p>Recibí explicación paso a paso por parte del tutor del centro de práctica sobre cómo ingresar eventos adversos en la plataforma utilizada para el reporte de eventos adversos y</p>

		<p>situaciones especiales y comencé a ingresar casos suministrados por el tutor.</p> <p>Recibí entrenamiento vía Skype para comprender el funcionamiento de una nube llamada Box, para almacenar y compartir documentación.</p> <p>Lectura de dos manuales, el correspondiente a <i>Patient Safety</i> y el manual de la plataforma empleada para el reporte de casos.</p> <p>Completé entrenamientos de <i>Safety Academy</i> constituido por varios módulos.</p>
4	28 de enero -1 de febrero	<p>Continué con los entrenamientos del departamento <i>Patient Safety</i>.</p> <p>Recibí inducción de parte del Departamento de Calidad.</p> <p>Recibí un entrenamiento sobre el Desarrollo y Administración de Procedimientos Operativos Estandarizados de AstraZeneca.</p> <p>Recibí un entrenamiento vía Skype sobre cómo migrar documentos a un sistema de documentación empleado por la empresa.</p> <p>Búsqueda y revisión de regulaciones relacionadas al área de farmacovigilancia disponibles para República Dominicana, Honduras y Guatemala.</p>
5	4 de febrero -8 de febrero	<p>Continué con los entrenamientos de <i>Patient Safety</i>.</p> <p>Ingresé casos de eventos adversos a su respectiva plataforma y realicé seguimientos a estos casos vía Skype cuando era necesario.</p> <p>Se inició el POE referente al reporte de las reacciones adversas de literatura local con ayuda del tutor del centro de práctica.</p> <p>Recibí explicación por parte del tutor del centro de práctica tanto del proceso para el sometimiento de reportes de eventos</p>

		<p>adversos a la autoridad regulatoria de Costa Rica como de los métodos empleados para archivar documentación física y digital.</p> <p>Búsqueda y revisión de las regulaciones de farmacovigilancia de los países Jamaica y Cuba.</p>
6	11 de febrero al 15 de febrero	<p>Finalicé los entrenamientos de <i>Patient Safety</i>.</p> <p>Se terminó de redactar la justificación del proyecto de investigación.</p> <p>Continué ingresando casos de eventos adversos en la plataforma y realicé seguimientos vía Skype a los casos que lo requerían.</p> <p>Se continuó avanzando con el POE referente al reporte de las reacciones adversas de literatura local.</p> <p>Recibí una explicación sobre los Planes de Gestión y Minimización de Riesgos por parte del tutor del centro de práctica; además, se abordó el tema de falla terapéutica.</p> <p>Investigué sobre las regulaciones relacionadas con farmacovigilancia y los formularios para notificación de sospecha de reacciones adversas en Panamá.</p> <p>Realicé un algoritmo en la herramienta Word, para facilitar el ingreso de casos de situaciones especiales.</p> <p>El 15 de febrero realicé un examen que evaluaba los contenidos del Safety Academy.</p>
7	18 de febrero –22 de febrero	<p>Ingresé a la plataforma casos de eventos adversos y situaciones especiales relacionados con productos de la empresa; además, realicé seguimientos vía Skype a los casos que lo requerían.</p> <p>Se realizó la conciliación entre los casos ingresados a la plataforma y los que fueron reportados a AZ CAMCAR.</p> <p>Se empezó la redacción del marco teórico y los antecedentes del proyecto de investigación.</p>

		Se inició la elaboración del POE “Manejo de Reporte de Casos Individuales de Eventos Adversos y Situaciones Especiales” con la colaboración del tutor del centro de práctica.
8	25 de febrero- 1 de marzo	<p>Continué ingresando casos de eventos adversos a la plataforma y realicé seguimientos vía Skype a los casos que lo requerían.</p> <p>Se realizó la actualización de la información incluida en una base de datos correspondiente a los países contemplados por AZ CAMCAR para el mes de marzo.</p> <p>Se redactó la metodología a llevar a cabo para nuestro proyecto de investigación.</p> <p>El 26 de febrero, asistí a una charla general sobre los principales productos de la empresa y sus indicaciones médica a cargo del Dr. Miguel Ángel Ventura.</p>
9	4 de marzo- 8 de marzo	<p>Continué ingresando en la plataforma casos reportados a la compañía y realicé seguimientos vía Skype a los casos que lo requerían.</p> <p>Documenté la información sobre eventos adversos encontrados en la literatura para la región de América Central y el Caribe en el periodo del 25/02/2019 al 04/03/2019.</p> <p>Se inició una guía que detalla cómo documentar en la plataforma (para ingreso de casos eventos adversos y situaciones especiales) los comprobantes de recibido emitidos por las autoridades regulatorias cuando AZ CAMCAR somete a ellas este tipo de reportes de casos.</p> <p>Realicé la carta y el sometimiento electrónico de los PBRERs de ocho medicamentos a la Autoridad Regulatoria de Panamá.</p>

10	11 de marzo –15 de marzo	<p>Ingresé en la plataforma casos de eventos adversos reportados a la compañía y realicé seguimientos vía Skype cuando era requerido.</p> <p>Documenté la información sobre eventos adversos encontrados en la literatura para la región de América Central y el Caribe para el período del 04/03/2019 al 11/03/2019.</p> <p>Se elaboró un boceto de un mapa conceptual para el procedimiento a ejecutar al recibir un reporte de un caso inicial y posteriormente, realicé dicho mapa conceptual en la herramienta Word.</p> <p>Inicié un boceto para el procedimiento a llevar a cabo para los reportes de casos que requieren seguimiento.</p> <p>Realicé la carta para el sometimiento semanal en físico de los casos de eventos adversos individuales al Centro Nacional de Farmacovigilancia de Costa Rica.</p> <p>Con ayuda del tutor del centro de práctica, se redactaron algunos aspectos del POE “Manejo de Reporte de Casos Individuales de Eventos Adversos y Situaciones Especiales”, además, explicó cómo se manejan las consultas de información médica.</p> <p>Lectura de la presentación “<i>Reporting of Multiple Events for a Patient from Post-Marketing Sources</i>” asignada por el Dr. Baldi.</p> <p>Se elaboró un boceto de un algoritmo para la notificación de eventos adversos graves a la autoridad regulatoria de Cuba y realicé el algoritmo en la herramienta Word.</p> <p>Realicé el entrenamiento “<i>Managing Health Authority Commenting Opportunities</i>” que me fue asignado.</p>
11	18 de marzo- 22 de marzo	<p>Continué ingresando en la plataforma casos de eventos adversos reportados a la compañía y realicé seguimientos vía Skype cuando era requerido.</p>

		<p>Entrenamientos para el acceso a una plataforma utilizada para documentar información.</p> <p>Envié vía correo electrónico a las autoridades regulatorias de Guatemala, Nicaragua, Costa Rica y República Dominicana una actualización de información de contacto del responsable de farmacovigilancia en la empresa; además, elaboré las cartas respectivas para enviar dicha actualización de manera física.</p> <p>Se realizó el sometimiento tanto electrónico como físico de los informes periódicos de seguridad de algunos productos para los países de Costa Rica, Ecuador, El Salvador y República Dominicana.</p>
12	25 de marzo- 29 de marzo	<p>Ingresé casos de eventos adversos reportados a la compañía y realicé seguimiento vía Skype en los casos en que era necesario.</p> <p>Realicé correcciones al algoritmo para eventos adversos graves requerido para cumplir con la regulación establecida por la autoridad regulatoria de Cuba.</p> <p>Se realizó el proceso el <i>Quality Check</i> (revisión) de algunos casos de los seleccionados aleatoriamente del total de casos ingresados a la plataforma durante el mes de febrero.</p> <p>El día 26 de marzo, realicé el seguimiento de un reporte de evento adverso ocurrido en Costa Rica por medio de llamada telefónica, además, realicé el <i>Quality Check</i> a algunos casos de Costa Rica para poder enviarlos en físico a la autoridad regulatoria.</p> <p>Se actualizó la información correspondiente a los países de CAMCAR en una base de datos para el mes de abril.</p> <p>Revisé la regulación de República Dominicana, Costa Rica y Guatemala para identificar aspectos de los eventos adversos</p>

		a notificar que sean distintos a los establecidos por las políticas globales de la compañía.
13	1 de abril- 5 de abril	<p>Continué ingresando casos de eventos reportados a través del programa para pacientes en la plataforma destinada para este fin; además, realicé seguimiento vía Skype a los casos que lo ameritaban.</p> <p>Revisé la regulación de Panamá y Cuba con respecto a la forma de reportar eventos adversos, para identificar variaciones con respecto a las políticas globales de la compañía.</p> <p>Inicié el cambio de formato del POE Manejo de Casos Individuales de Eventos Adversos, para emplear el formato establecido por la empresa.</p> <p>Recibí una explicación por parte del Dr. Baldi sobre cómo ingresar documentación importante en una plataforma que utiliza la empresa, para evitar la pérdida de documentos y a la vez organizar toda la documentación que ha sido sometida a las autoridades regulatorias.</p>
14	8 de abril-12 de abril	<p>Continué ingresando casos de eventos reportados a través del programa para pacientes en la plataforma destinada para este fin, asimismo, realicé seguimientos vía Skype cuando era requerido.</p> <p>Documenté la información proporcionada por AZ Brasil (Infomed LATAM), sobre eventos adversos encontrados en la literatura para la región de América Central y el Caribe en el período del 01/04/2019 al 08/04/2019.</p> <p>Realicé la carta para el sometimiento físico de reportes individuales al Centro Nacional de Farmacovigilancia de Costa Rica.</p>

		<p>Archivé documentación del PBRER de XigDuo para Ecuador en una plataforma utilizada para guardar documentación importante que ha sido enviada a las autoridades regulatorias. Realización de un diagrama de flujo para facilitar la obtención de información por parte del programa para pacientes de la compañía a través de las llamadas que reciben.</p>
15	15 de abril- 17 de abril	<p>Continué ingresando casos de eventos reportados a través del programa para pacientes en la plataforma destinada para este fin; además, realicé seguimientos vía Skype cuando era necesario.</p> <p>Archivé documentación del PBRER de XigDuo para El Salvador en una plataforma utilizada para guardar documentación importante que ha sido enviada a las autoridades regulatorias.</p> <p>Continué con el diseño del diagrama de flujo para el programa para pacientes de la compañía.</p> <p>Trabajé en las correcciones realizadas por la doctora Hall al primer avance; del trabajo final de graduación, además, incluí información para la presentación del segundo avance.</p>
16	22 de abril- 26 de abril	<p>Continué ingresando casos de eventos reportados a través del programa para pacientes en la plataforma destinada para este fin, asimismo, realicé seguimientos vía Skype cuando era requerido.</p> <p>Documenté la información proporcionada por AZ Brasil (Infomed LATAM), sobre eventos adversos encontrados en la literatura para la región de América Central y el Caribe en el período del 15/04/2019 al 22/04/2019.</p> <p>Se realizó un Excel para la obtención de información cuando se hacen seguimientos de forma manual (vía Skype).</p> <p>Se realizaron cambios al Excel de acuerdo a las observaciones hechas por el Dr. Baldi.</p>

		<p>Se avanzó con la elaboración de POEs con ayuda del tutor del centro de práctica.</p> <p>Documenté comprobantes de recibido de cartas de sometimiento físico de reportes a la autoridad regulatoria de Costa Rica en la plataforma destinada para ese fin.</p>
17	29 de abril – 03 de mayo	<p>Ingresar casos de eventos adversos a la plataforma y realicé seguimientos vía Skype cuando era requerido.</p> <p>Se actualizó la información correspondiente a los países de CAMCAR en una base de datos para el mes de mayo.</p> <p>Se continuó avanzando con el POE en conjunto con el tutor del centro de práctica.</p> <p>Se dio inició el planteamiento de un flujograma general sobre el procedimiento realizado por el departamento cuando se recibe un reporte de un ICSR.</p>
18	6 de mayo- 10 de mayo	<p>Continué ingresando casos de eventos reportados a través del programa para pacientes en la plataforma destinada para este fin y realicé seguimientos vía Skype cuando dichos casos lo ameritaban.</p> <p>Archivé documentación del PBRRER de Duaklir, Eklira, Lynparza y Tagrisso para Panamá en una plataforma utilizada para guardar documentación importante que ha sido enviada a las autoridades regulatorias.</p> <p>Realicé un cuadro con la información relevante sobre farmacovigilancia para Costa Rica y Guatemala con base en la revisión bibliográfica realizada previamente.</p> <p>Se revisaron los cuadros anteriormente mencionados en compañía del Dr. Baldi y se agregaron aspectos que se consideraron importantes.</p>
19	13 de mayo- 17 de mayo	<p>Ingresé casos de eventos reportados a través del programa para pacientes en la plataforma destinada para este fin y realicé seguimientos vía Skype cuando fue requerido. Realicé</p>

		<p>un cuadro con la información recopilada sobre farmacovigilancia de Cuba y República Dominicana para el trabajo de final graduación.</p> <p>Realicé el sometimiento electrónico del PBRER de un producto de AZ para Panamá, además, realicé la carta para el sometimiento físico a la AR.</p> <p>Realicé la documentación del sometimiento en físico de los casos enviados al Centro Nacional Farmacovigilancia de Costa Rica respectivos para el mes de abril en la plataforma empleada para el ingreso de casos de eventos adversos y situaciones especiales.</p> <p>El día 13 de mayo asistí a una charla sobre el tema de Acoso sexual y laboral.</p>
20	20 de mayo- 24 de mayo	<p>Continué ingresando casos de eventos reportados a través del programa para pacientes en la plataforma destinada para este fin y realicé seguimientos vía Skype cuando era necesario.</p> <p>Realicé un cuadro con la información recopilada de las regulaciones sobre farmacovigilancia de Jamaica, El Salvador, Nicaragua y Trinidad & Tobago para el trabajo de final graduación.</p> <p>Archivé documentación del PBRER de Kombiglyze y Bydureon para Panamá en una plataforma utilizada para guardar documentación importante que ha sido enviada a las autoridades regulatorias. Además, en esa misma plataforma guardé cuatro cartas (con su respectiva confirmación de recibido) enviadas a la autoridad regulatoria de Panamá para el sometimiento físico de SUSAR Line Listings; tres cartas correspondientes mes de enero y una al mes de febrero.</p> <p>Documenté el sometimiento físico de dichos SUSAR Line Listing de Panamá en la plataforma que utiliza la compañía</p>

		para el ingreso de casos de eventos adversos y situaciones especiales.
21	27 de mayo- 31 de mayo	<p>Ingresé casos de eventos reportados a través del programa para pacientes en la plataforma destinada para este fin y llevé a cabo seguimientos vía Skype cuando era requerido.</p> <p>Se actualizó la información correspondiente a los países de CAMCAR en una base de datos para el mes de junio.</p> <p>Se redactó parte de los resultados del trabajo final de graduación.</p> <p>Con ayuda del tutor de centro de práctica se incluyeron algunos aspectos del POE de Manejo de Casos Individuales de Eventos Adversos.</p> <p>Redacté parte de los resultados del trabajo final de graduación, específicamente de la sección de los POEs.</p> <p>Agregué definiciones para el glosario del trabajo final de graduación.</p>
22	03 de junio- 07 de junio	<p>Ingresé casos de eventos reportados a través del programa para pacientes en la plataforma destinada para este fin y realicé seguimientos vía Skype cuando era requerido. Realicé la carta para el sometimiento del PBRER de Bydureon para Panamá.</p> <p>Elaboré la carta para el sometimiento de reportes en físico a la autoridad regulatoria de Costa Rica para el periodo de 28 de mayo al 03 de junio del 2019. Además, revisé casos en la plataforma de la compañía con el fin de corroborar que los formularios de los reportes a someter estuvieran correctos.</p> <p>Continué con la redacción de los resultados del trabajo final de graduación, terminé tanto la sección de los POEs como la sección relacionada con los formularios.</p> <p>Se redactó la redacción de la discusión del trabajo final de graduación.</p>

		<p>El día 6 de junio del 2019, redacté la sección de conclusiones y las recomendaciones del trabajo final de graduación.</p> <p>El día 7 de junio del 2019, redacté la sección del resumen y las palabras claves y ordené las referencias del trabajo final de graduación.</p>
23	10 de junio- 14 de junio	<p>Ingresé casos de eventos adversos reportados a la compañía a través del programa para pacientes en la plataforma destinada para ello.</p> <p>Preparé el CD para el sometimiento del IPS para Bydureon en Panamá.</p> <p>Se realizó la conciliación de los casos ingresados a la plataforma con los reportados a la compañía para el mes de mayo.</p> <p>Cambié el formato del POE de Manejo de casos provenientes de Literatura al formato utilizado en AZ CAMCAR.</p> <p>Revisé casos ingresados en la plataforma con el fin de verificar que los formularios locales estuvieran correctos para ser enviados en forma física a la AR de Costa Rica.</p> <p>Archivé documentación del PBRER de Zestoretic para Panamá en una plataforma utilizada para guardar documentación importante que ha sido enviada a las autoridades regulatorias.</p> <p>Realicé un entrenamiento sobre el manejo de preguntas relacionadas con los medicamentos de AZ CAMCAR y otro sobre anti-soborno y anti-corrupción.</p> <p>Se realizó el sometimiento de formulario CIOMS-1 a República Dominicana por correo electrónico con ayuda del Dr. Baldi.</p> <p>Documenté dicho sometimiento de dichos formularios en los casos respectivos en la plataforma empleada por la compañía para el ingreso de eventos adversos y situaciones especiales.</p>

		<p>Se realizaron las correcciones al trabajo final de graduación propuestas por el Dr. Juan José Baldi.</p> <p>Se inició la elaboración de la presentación del informe final de graduación.</p>
24	17 de junio- 21 de junio	<p>Documentar sometimiento de formularios locales y CIOMS-1 a la autoridad regulatoria de Costa Rica de manera física en la plataforma para ingreso de casos de la compañía.</p> <p>Sometí los formularios CIOMS-1 para Cuba por medio de correo electrónico.</p> <p>Continué ingresando casos a la plataforma y realicé seguimiento manual para un caso de Costa Rica.</p> <p>Escuché una reunión vía Skype asignada por el Dr. Baldi sobre aspectos importantes para el ingreso de casos en la plataforma de la empresa.</p> <p>Empecé a actualizar una lista de revistas que tiene el departamento para los países de CAMCAR, verificando en cual base de datos están indexadas (LILACS, EMBASE, LATINDEX).</p> <p>Revisé casos en la plataforma de la empresa para el sometimiento de ellos a nivel interno de AstraZeneca.</p> <p>Archivé documentación del PBRER de Bydureon para Panamá en una plataforma, con el fin de documentar la confirmación de recibido por parte de la autoridad regulatoria.</p>
25	24 de junio- 28 de junio	<p>Continué ingresando casos de eventos adversos y situaciones especiales a la plataforma empleada en AZ. Se actualizó la información correspondiente a los países de CAMCAR en una base de datos para el mes de julio. Elaboré la carta para el sometimiento físico de los formularios locales de eventos adversos y situaciones especiales a la autoridad regulatoria de Costa Rica.</p>

		<p>Continué actualizando la lista de revistas que tiene el departamento para los países de CAMCAR, verificando en cual base de datos están indexadas (LILACS, EMBASE, LATINDEX). Empecé la lectura de un POE global relacionado a ICSR que me fue asignado como entrenamiento. El día 24 de junio, tuvimos una reunión con el Dr. Baldi para tratar algunos aspectos sobre el sometimiento de los PBRERs pendientes para algunos países.</p>
--	--	--

II. Proyecto de investigación

“DOCUMENTACIÓN DE PROCEDIMIENTOS DE ACTIVIDADES DE FARMACOVIGILANCIA POST-COMERCIALIZACIÓN PARA CUMPLIR CON LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA EN EL DEPARTAMENTO DE PATIENT SAFETY ASTRAZENECA CAMCAR S.A. DURANTE EL I SEMESTRE DEL 2019”

1. Objetivos

1.1. Objetivo General

Desarrollar un conjunto de procedimientos operativos estandarizados en el área de Farmacovigilancia Post-Comercialización en el Departamento de *Patient Safety* AstraZeneca CAMCAR S.A, orientados al cumplimiento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de AstraZeneca y requisitos regulatorios de Centroamérica y Caribe.

1.2. Objetivos específicos

- 1.2.1.** Identificar las regulaciones vigentes y requisitos de Farmacovigilancia Post-Comercialización en la región de Centroamérica y Caribe.
- 1.2.2.** Determinar los procedimientos operativos estandarizados globales de AstraZeneca relacionados con farmacovigilancia que deben ser contextualizados a nivel local.
- 1.2.3.** Establecer los procesos relacionados con farmacovigilancia Post-Comercialización que deben ser incorporados en los procedimientos operativos estandarizados.
- 1.2.4.** Elaborar los procedimientos operativos estandarizados prioritarios para el cumplimiento de la normativa.

2. Marco teórico y antecedentes

2.1. Farmacovigilancia

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la farmacovigilancia se define como “la ciencia y actividades relacionadas a la detección, asesoramiento, entendimiento y prevención de efectos adversos u otros problemas relacionados a medicamentos”. Para que la puesta en práctica de la farmacovigilancia realmente haga la diferencia, se necesita de profesionales expertos en distintas disciplinas se involucren y le hagan frente a todo este proceso, el cual trae consigo la obtención de conocimientos nuevos que apoyen el uso seguro de los medicamentos (8,21).

La farmacovigilancia busca cumplir con ciertos objetivos como lo es el exhibir la eficacia de los medicamentos por medio del monitoreo de su perfil de efectos adversos por muchos años, desde que el medicamento está en el laboratorio hasta que llega a las farmacias. Indaga y da seguimiento a aquellos efectos drásticos que generan los medicamentos, esto con el fin de mejorar la salud pública y la seguridad al utilizarlos. Fomenta el uso racional, costo-efectivo y seguro de los medicamentos; además, promueve la comprensión, educación y formación en farmacovigilancia. Asimismo, brinda información a los consumidores y reguladores con respecto uso seguro de medicamentos y sobre el diseño de programas y procedimientos que permitan recolectar y analizar reportes recibidos por parte de pacientes, profesionales de salud, entre otros. Lo anterior son algunos de los propósitos que tiene la farmacovigilancia para que el uso de los medicamentos sea seguro y evitar acontecimientos que afecten la calidad de vida de los pacientes como los ocurridos décadas atrás (22).

A lo largo de los años, han sucedido situaciones lamentables que involucran el uso de medicamentos. En el año 1930, el medicamento sulfanilamida era muy efectivo para tratar infecciones por *Streptococcus* y había sido utilizado de manera segura durante unos años. Sin embargo, en 1937 surgió la necesidad de producir sulfanilamida en forma líquida. Para lograr este cambio en su presentación, fue necesario el empleo de un excipiente que disolviera el principio activo. Por esta razón, se empleó el dietilenglicol ya que se había determinado que tenía la capacidad de disolver la

sulfanilamida, además de brindar un sabor, olor y apariencia aceptable. En esta época no eran necesarios los estudios de toxicidad previo a la comercialización de productos farmacéuticos. Ante el desconocimiento de las características toxicológicas de este excipiente, este fue capaz de provocar la muerte de decenas de personas. Posterior a esto, se estudió el producto, se determinó su peligrosidad y se procedió a retirarlo del mercado, aunque sólo se logró retirar una pequeña parte de los lotes (23).

A finales de los años 50 y a inicios de los 60, se presentó otro hecho relacionado a la inseguridad de los medicamentos. En este caso fue con la Talidomida, la cual fue prescrita para ayudar a dormir y tratar las náuseas en mujeres embarazadas. Sin embargo, esta causó anomalías serias en los miembros superiores e inferiores (focomelia), en aproximadamente 10,000 bebés, cuyas madres consumieron este medicamento. Cuando la talidomida fue retirada del mercado, hizo que las personas tomaran conciencia de tal situación, por lo que los gobiernos llevaron a cabo acciones para regular los medicamentos y se vio la necesidad de un monitoreo y reporte internacional de efectos adversos (24).

Este último suceso fue un hito en la historia de la farmacovigilancia, ya que, a partir de esto, en 1963 en la 16a Asamblea de Salud Mundial se aprobó la resolución 16.36. Esta resolución declara que “la cooperación internacional es esencial para lograr la mejor protección posible ante riesgos que surgen del uso de medicamentos”. Los miembros de la OMS se motivaron a crear un método de recolección sistemática de reacciones adversas serias y a lograr aceptación internacional de la evaluación toxicológica de los medicamentos (24).

En el año 1968, la OMS creó el primer Programa de Vigilancia Farmacéutica Internacional con el fin de promover la seguridad y eficacia de los medicamentos. Este dio inicio con diez países, los cuales reportaban reacciones adversas a medicamentos (RAMs) al Centro Mundial de Vigilancia de Medicamentos ubicado en Virginia, Estados Unidos. Sin embargo, más adelante este centro fue trasladado de manera temporal a Ginebra, Suiza y finalmente se trasladó a Uppsala, Suecia. Fue en 1978, este centro se estableció como Uppsala Monitoring Centre (UMC), nombrado como centro colaborador de la OMS. El objetivo de UMC es recolectar información relacionada con efectos adversos a medicamentos provenientes de distintas fuentes alrededor del mundo, para

asegurar la detección de señales lo antes posible y así, evitar riesgos para las poblaciones. La mayoría de los países del mundo cuentan con sistemas de farmacovigilancia activos y bien establecidos, ya que UMC les brinda soporte y recursos; además, tiene un papel muy importante en el desarrollo de estos sistemas (25).

A pesar de este tipo de iniciativas, el desarrollo de regulaciones más estrictas y búsqueda de una mayor proactividad en las actividades y metodologías utilizadas en la farmacovigilancia moderna, se siguen presentando acontecimientos relacionados con la seguridad de productos farmacéuticos que pudieron ser prevenidos. Un ejemplo de ello fue el caso del rofecoxib, un antiinflamatorio no esteroideo COX-2. Este medicamento generó cambios en la coagulación sanguínea y esto llevó a que las personas que consumían este medicamento tuvieran un mayor riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. Lo anterior fue determinado por la empresa Merck Sharp and Dohme (MSD) titular del producto, la cual estaba llevando a cabo un estudio llamado APPROVE mediante el cual se pudo determinar que la incidencia de infartos al miocardio y accidentes cardiovasculares protrombóticos había sido de 15 por cada 1000 pacientes/año en el grupo de pacientes que recibió rofecoxib en comparación con 7.5 por cada 1000 pacientes/año en el grupo de pacientes que recibió placebo; es decir, este medicamento incrementaba la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular al doble. Por esta razón, en el año 2004, la compañía fabricante retiró el medicamento del mercado, cuando cientos de personas habían sufrido problemas cardiovasculares relacionados a su uso (24, 26).

Este es sólo un ejemplo de una gran cantidad de productos farmacéuticos más que debieron ser retirados del mercado posterior a la implementación de regulaciones de medicamentos o tras la identificación de nuevos riesgos que impactaban la relación beneficio-riesgo. Esto se debe a que las poblaciones de los estudios clínicos son muy pequeñas (pese a que por solicitud de autoridades regulatorias se han ido aumentando el número de pacientes requerido) para detectar RAMs poco frecuentes. Por otro lado, tampoco debería verse como viable que incrementen desmedidamente los requisitos necesarios para obtener la licencia para drogas nuevas, ya que esto puede ser perjudicial para los pacientes y retrasa el beneficio de los mismos. Este tipo de situaciones se deben a que en la etapa post comercialización, los productos tienen usuarios que no son

contemplados en los estudios clínicos, con características variables como edad, enfermedades y medicamentos concomitantes, entre otros factores (27).

Tomando en cuenta todo lo anterior, estos aspectos y sucesos han concientizado a las autoridades regulatorias, la industria farmacéutica e incluso las universidades, sobre la importancia de reducir la carga social causada por errores de medicación y eventos adversos. Se ha optado por buscar herramientas que faciliten la detección, reporte y manejo de esta información como lo son las bases de datos y los programas de farmacovigilancia (27).

Por otro lado, la existencia de sistemas de notificación adecuados permite la recepción de sospechas de reacciones adversas para la generación y detección de señales. Una señal se define como “información notificada sobre una posible relación causal entre un evento adverso y un fármaco, siendo previamente la relación desconocida o incompletamente documentada” (28, 29). Estas señales deben confirmar y también, establecer su verdadero impacto clínico (i.e., priorización y validación de señales).

El principal método de notificación desde los años 60 ha sido la notificación espontánea, debido a que las reacciones adversas poco frecuentes son detectadas principalmente en la fase de comercialización. Por esto, un buen sistema de notificación espontánea va a permitir una detección de señales más eficiente, ya que los centros de farmacovigilancia recibirán una cantidad adecuada de notificaciones y que, a su vez, estas últimas sean de calidad (30).

Según la OMS, la farmacovigilancia pasiva, es decir, la notificación espontánea, realizada de manera voluntaria por parte de los consumidores. Por esto, un sistema de notificación espontánea dirigido a ellos puede ser una alternativa para contrarrestar el problema de la infranotificación. No obstante, debe ser un complemento a las notificaciones por parte de los profesionales de salud. Para la notificación espontánea existen formularios o fichas que deben contener la información mínima para el caso; sin embargo, el contenido de la ficha varía de país a país. Además, en cuanto a la farmacovigilancia activa, la cual se basa en la búsqueda de casos reportables, existen métodos como la vigilancia de acontecimientos ligados a la prescripción, estudios de

casos y controles, entre otros. La farmacovigilancia activa es tan importante como la notificación espontánea para obtener datos importantes (29, 30).

Por otro lado, aunque alrededor del mundo existen sistemas de farmacovigilancia muy bien desarrollados, en algunas regiones es primordial trabajar en sobrepasar barreras y trabajar en sus deficiencias. En Latinoamérica, se han identificado algunas causas que favorecen estas diferencias como lo es la falta de interés por parte de los profesionales de salud, financiamiento inadecuado, ausencia de leyes y regulaciones, educación en farmacovigilancia insuficiente a la población, poco interés político, entre otras. Por esto, es imprescindible que los gobiernos se concienticen sobre el gran impacto de los sistemas de farmacovigilancia y de esta actividad en general para la salud pública. Afortunadamente, en los últimos años los sistemas de farmacovigilancia se han ido desarrollando considerablemente en Latinoamérica. Sin embargo, aún existen varios países en los que una regulación de farmacovigilancia es inexistente (31, 32).

Estas diferencias entre las regulaciones de las autoridades regulatorias (ARs) implican que no sea posible la gestión de la farmacovigilancia mediante un único enfoque. Por este motivo, en 1990 se creó el Consejo Internacional para Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (*International Conference Harmonization-ICH*). Su misión es unir las autoridades regulatorias y las industrias farmacéuticas para discutir aspectos científicos y técnicos del registro de medicamentos y así crear una armonización a nivel mundial con el fin de asegurar que medicamentos de alta calidad, seguros y efectivos sean desarrollados y registrados de la manera más eficiente en términos de recursos (33).

A nivel regional también se han realizado movimientos de este tipo; un ejemplo es la Comunidad del Caribe (CARICOM), un grupo que nació en el año 1973 que busca la integración económica, coordinación de políticas extranjeras, desarrollo humano y social; y seguridad. Actualmente se encuentra integrado por veinte países; Antigua y Barbuda, Bahamas, Barbados, Belice, Dominica, Granada, Guyana, Haití, Jamaica, Montserrat, Santa Lucía, San Cristóbal y Nieves, San Vicente y las Granadinas, Surinam y Trinidad y Tobago. Además, Anguila, Bermuda, Islas Vírgenes Británicas, Islas Caimán e Islas Turcas y Caicos se encuentran asociados. Todos los países mencionados anteriormente

están en vías de desarrollo, por lo que su extensión en términos de regulaciones y recursos financieros actualmente se encuentra muy limitada (31, 34).

En el año 2017, solo cinco países de CARICOM evaluaban la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos antes de autorizar su comercialización debido a que a nivel gubernamental la mayoría no cuenta con Agencias Reguladoras de Medicamentos. Debido a los desafíos a los que se enfrenta esta región, la Agencia de Salud Pública del Caribe/ Sistema Regulatorio del Caribe (CARPHA / CRS, por sus siglas en inglés) estableció un sistema regional voluntario llamado VigiCarib para que los países miembros de CARICOM puedan notificar eventos adversos relacionados a medicamentos, medicamentos falsificados o de calidad inadecuada (31, 35).

Por otro lado, varios países de la región de Centroamérica y Caribe son miembros del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS; Costa Rica, Cuba, El Salvador, Guatemala, Panamá y Jamaica; mientras que los países que son miembros asociados son Nicaragua, Honduras, Guyana, Haití, Dominica, Anguila, Antigua y Barbuda, Santa Lucía, San Cristóbal y Nieves, San Vicente y las Granadinas. Cada país miembro del programa establece un Centro Nacional de Farmacovigilancia, el cual debe tener experiencia clínica y científica para recolectar, analizar y dar orientación sobre la información relacionada con medicamentos. Esto podría explicar las variaciones en las regulaciones de farmacovigilancia o la ausencia de ellas entre los países de la región, debido a que no todos pertenecen a esta red global de centros de farmacovigilancia (30, 36).

En Costa Rica se cuenta con un Sistema Nacional de Farmacovigilancia, el cual integra las actividades llevadas a cabo por las Instituciones de Salud para recolectar o elaborar información con respecto a reacciones adversas a medicamentos y se encuentra coordinado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) del Ministerio de Salud. El CNFV, junto con los profesionales de salud, la Comisión de Farmacovigilancia, la industria farmacéutica y la AR integran este sistema, el cual tiene como objetivo obtener información sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano para tomar decisiones adecuadas y evitar riesgos para la salud pública, así como establecer la vía de comunicación oficial para la notificación de esas sospechas. Estas notificaciones son recibidas por el CNFV a través de un formulario

oficial llamado tarjeta amarilla (CIOMS-1 adaptado), el cual es completado por los profesionales de salud (37).

2.2. Procedimientos Operativos Estandarizados

Los Procedimientos Operativos Estandarizados (POEs) son aquellos documentos que constan de instrucciones paso a paso de manera escrita, las cuales detallan la forma exacta en la que el personal encargado de una determinada labor debe ejecutar un procedimiento y a su vez, cumpliendo con criterios de calidad y uniformidad sin importar quien lo realice. Estos documentos deben permitir que el personal que no realiza normalmente el procedimiento pueda llevarlo a cabo al seguir el POE, por lo que deben ser lo suficientemente detallados, claros y concisos y deben actualizarse periódicamente. Los POEs son de gran utilidad porque garantizan uniformidad en los resultados obtenidos. Permiten alcanzar resultados más exactos, ya que al utilizar un POE se disminuye el riesgo de omitir pasos. Al obtener resultados más uniformes y exactos, contribuyen a incrementar la calidad de los procedimientos realizados (29, 38).

Por otro lado, las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (BPFV) en general son un conjunto de estándares de calidad relacionados con las acciones y funciones a ejecutar por parte de los titulares de autorización de registro y comercialización de productos farmacéuticos en el ámbito de farmacovigilancia. Estos estándares deben cumplirse para asegurar la autenticidad y calidad de los datos de seguridad; asimismo, para evaluar los riesgos asociados a estos productos de manera constante (39).

Con lo anterior, para garantizar que la farmacovigilancia se está realizando de acuerdo con BPFV, es necesario la implementación de POEs. Es ideal la existencia de un POE por cada actividad que se realiza, que sean aprobados por quien corresponda y que garanticen la calidad. Este tipo de procedimientos en el área de farmacovigilancia deben hacer posible la recolección, procesamiento y almacenamiento adecuado de la toda información obtenida por medio de diferentes actividades, con el fin de tener la trazabilidad requerida y evitar su pérdida dado al gran impacto que pueden tener los datos relacionados al uso de medicamentos (29, 31).

2.3. AstraZeneca

AstraZeneca (AZ) es una compañía farmacéutica multinacional que surgió por la unión de la empresa Astra AB de Suecia y Zeneca Group PLC del Reino Unido. Esta empresa está enfocada en la investigación, desarrollo y fabricación de medicamentos en distintas áreas; cardiovascular, renal y metabolismo, oncología, respiratoria, inflamación y autoinmunidad, neurociencia, e infecciones y vacunas. Al ser una compañía de origen europeo y tener su casa matriz en Cambridge, Inglaterra; AZ Global debe cumplir con la normativa establecida por la Unión Europea (UE) y, por lo tanto, se guía por las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia instauradas por la Agencia Europea de Medicamentos (40, 41).

Por lo anterior, AZ Global tiene sus POEs para llevar a cabo todas las actividades de farmacovigilancia y así, cumplir con los estándares que debe tener un sistema de farmacovigilancia según la European Medicine Agency (EMA), cabe destacar que cada sede de la empresa alrededor del mundo debe cumplir con lo establecido en materia regulatoria por las ARs de los países contemplados en cada región, así como los estándares globales (20).

Una de las sedes regionales de la compañía es AstraZeneca CAMCAR, la cual pone en práctica todos estos procedimientos establecidos por global para cumplir con lo propuesto por la compañía. Un ejemplo de estas actividades es el reporte y seguimiento de eventos adversos y situaciones especiales recibidos de distintas fuentes; los cuales se deben notificar tanto a AstraZeneca global como a las ARs de los países de Centroamérica y Caribe cuando aplique. Además, se realiza el envío de Informes Periódicos de Seguridad y Planes de Gestión de Riesgo a las ARs de los países que lo solicitan (20).

Por otro lado, tiene la responsabilidad de cumplir siempre con el sistema de farmacovigilancia de la compañía a nivel global, aunque ciertos países de su región no tengan una regulación local. Además, debe asegurar la trazabilidad de cada una de las actividades realizadas y que estas sean debidamente documentadas (20).

3. Justificación

La farmacovigilancia es de gran importancia debido a que permite la detección temprana de riesgos asociados al uso de medicamentos y las reacciones adversas o riesgos que se deriven de su uso, con el fin de mejorar la relación beneficio/riesgo y brindarles a los pacientes una terapia efectiva y segura. Cuando un medicamento sale al mercado, este demostró eficacia y seguridad a corto plazo y en un grupo reducido de personas seleccionadas de acuerdo con ciertos criterios. Por lo tanto, una vez que el medicamento empieza a ser comercializado, es vital obtener más información sobre este; es decir, conocer su uso en diferentes poblaciones (mujeres embarazadas o en período de lactancia, población pediátrica y adulta mayor, personas con insuficiencia renal o hepática), en combinación con otros medicamentos, sus efectos a largo plazo, entre otras; permitiendo la prevención o detección temprana de riesgos para los pacientes y evitar deterioro para la salud pública en general. Además, es importante conocer cuando se presentan eventos adversos, ya sean previamente conocidos o nuevos, esto con el fin de tomar las medidas adecuadas y generar soluciones o acciones pertinentes (29).

Para que un medicamento llegue a ser comercializado y por ende utilizado por personas se debe contar con algún respaldo de que los beneficios de dicho medicamento superan los riesgos de su uso. A nivel de la industria farmacéutica, la farmacovigilancia es la responsable de monitorizar la seguridad de los medicamentos en estudios clínicos. Una herramienta mediante la cual se empiezan a establecer posibles riesgos de los medicamentos en esta etapa son los reportes de reacciones adversas serias no esperadas sospechadas, o SUSAR por sus siglas en inglés. No obstante, es hasta que los medicamentos sean utilizados en situaciones menos controladas como lo es el periodo posterior a que se inicia la comercialización que se pueden empezar a ver ciertas repercusiones en determinados grupos poblacionales y periodos de tiempo (42).

En este sentido, la farmacovigilancia en la industria farmacéutica tiene una gran importancia, ya que es el área que se encarga también de la seguridad de sus medicamentos en etapa de post-comercialización. Esta ciencia ha cobrado mucha importancia ya que, en la gran mayoría de países, las autoridades regulatorias requieren que las empresas farmacéuticas cuenten con departamentos de farmacovigilancia para

poder operar (a esto se le conoce como licencia para operar), siendo esta una labor que debe estar en constante funcionamiento. Esto se logra principalmente mediante el cumplimiento de las BPPV, de manera que es esencial que se disponga de un sistema de farmacovigilancia documentado. Este sistema debe optimizar el quehacer de la industria farmacéutica, siempre cumpliendo sus obligaciones en cuanto a las BPPV ante las AR (43).

Las AR tienen la obligación de asegurar que sus regulaciones estén siendo cumplidas a cabalidad por las industrias. Una manera en la que realizan esto es mediante inspecciones de establecimientos, procedimientos, documentación, entre otros. Ante esta situación, las industrias recurren a la ejecución de auditorías internas basadas en estándares de aseguramiento de la calidad impuestos por la misma compañía, lo que les ayuda a estar más preparados ante una inspección. Las auditorías internas y las inspecciones permiten el cumplimiento de obligaciones (“*compliance*”) y que la comercialización llevada a cabo por parte de la industria se esté realizando de manera segura y efectiva (43).

AstraZeneca CAMCAR S.A. al ser una sede de una compañía farmacéutica multinacional que contempla la región de América Central y Caribe debe cumplir con las BPFV establecidas tanto por la compañía como por los países en los cuales se comercializan sus productos; sin embargo, se enfrenta a un gran desafío que son las variaciones e interpretaciones en las regulaciones de farmacovigilancia a nivel regional. Para que la compañía logre trabajar el área de farmacovigilancia en un sistema de calidad debe estar conforme con todas estas regulaciones y con las BPFV de cada país y AZ global. Asimismo, debe estar preparada ante una auditoría interna o una inspección por parte de un ente regulatorio, por eso es necesario que cuente con un buen sistema de documentación de procesos, como los POEs.

Tomando en cuenta lo detallado anteriormente, la creación de los POEs se vuelve un trabajo ambicioso, esto se debe no sólo a la gran variabilidad entre las regulaciones de los países de Centroamérica y el Caribe y de su constante cambio, sino también a que muchos países recientemente iniciaron el desarrollo de normas y requisitos en el ámbito de la farmacovigilancia, mientras que en otros la regulación es inexistente u obsoleta (31).

Los POEs deben alinearse tanto con las políticas y procesos globales de AZ como con las regulaciones locales de cada uno de los países de la región; sin embargo, hay que tener presente que estas últimas difieren en varios aspectos de tales políticas globales y otros estándares internacionales como los establecidos por la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Debido a esto, los POEs se deben crear de un modo que permita su fácil actualización ante futuros cambios en estas políticas y regulaciones. Por lo tanto, junto a los procedimientos operativos se crearán formularios que permitan la recolección de información requerida de acuerdo con la normativa vigente en cada país contemplado en AZ CAMCAR.

En resumen, a pesar de que AZ cuenta con cientos de POEs elaborados por la compañía global que son de acatamiento obligatorio por parte de todas las compañías comerciales, muchos de los procedimientos que describen estos no son de total aplicabilidad a nivel local de CAMCAR. Por lo tanto, con los POEs locales se pretende estandarizar y dar mayor accesibilidad a los procesos que se llevan a cabo, con el fin de cumplir con los requisitos tanto de la compañía global como los de las ARs de los países de la región.

4. Metodología

Con el fin de llevar a cabo el proyecto de investigación de una manera organizada y cumplir con nuestros objetivos en el plazo disponible, se debe tener bien claro todos los puntos a desarrollar y las estrategias que se aplicarán. Por esta razón, a continuación, se detallan las etapas de desarrollo de nuestro proyecto de investigación, el cual va a consistir en tres fases:

4.1. Revisión bibliográfica

Al tener gran cantidad de actividades que se deben realizar para cada país y diferentes plazos por cumplir, resulta necesario realizar una revisión bibliográfica con el fin de elaborar una recopilación de las normas, leyes, reglamentos y requerimientos de los países pertinentes. Se revisaron documentos publicados por las AR pertinentes hasta mayo del 2019. Además, se revisaron otros documentos como libros y artículos como guía para realizar la búsqueda de las regulaciones. Como parte de los temas a revisar se tomaron en cuenta los aspectos relacionados a reportes de seguridad de casos individuales (ICSR), informes periódicos de seguridad (IPS), búsqueda en literatura científica, planes de gestión de riesgo (PGR) y persona responsable en farmacovigilancia. La búsqueda se limitó a los siguientes países: Guatemala, Cuba, Costa Rica, República Dominicana, Nicaragua, Panamá, Trinidad & Tobago, Jamaica, El Salvador y Honduras. Cabe mencionar que como parte de la recopilación de información se tomaron en cuenta comunicados individuales entre las AR y AZ CAMCAR.

4.2. Investigación sobre la ejecución de actividades de farmacovigilancia en AZ CAMCAR

Se llevó a cabo una serie de entrevistas breves con el tutor del centro de práctica Dr. Juan José Baldi Castro quien, al ser el gerente del departamento de Patient Safety (PS), cuenta con todo el conocimiento, información y experiencia para brindar asesoría con respecto a los pasos a realizar en cada uno de los procedimientos.

Posteriormente se procedió a organizar y documentar toda información y procedimientos de manera clara de acuerdo a las necesidades propias de la compañía, permitiendo así el cumplimiento con las regulaciones establecidas para cada país de CAMCAR.

4.3. Elaboración de los POEs

Se utilizó como guía los POEs globales para tener presente las normas de la empresa, además se utilizaron los mismos apartados de estos para mayor homogeneidad de los documentos. También, se utilizaron los procedimientos operativos estandarizados con los que cuentan otras filiales de AZ como lo son Colombia, Australia y Nueva Zelanda, entre otras. Estas serán acreditadas como referencias en los POEs que elaboraremos. Cabe mencionar que no se realiza validación de procesos ya que estos POEs son sólo para efectos de documentación de procesos ya realizados.

Con el fin de simplificar futuras actualizaciones, la información que está más sujeta a cambios no fue incluida en los POEs, sino en formularios (conocidos como forms a nivel de la empresa) a los cuales se hace referencia en cada procedimiento operativo cuando es pertinente.

5. Resultados

5.1. Revisión Bibliográfica

Se realizó búsqueda y revisión bibliográfica de las regulaciones vigentes relacionadas con farmacovigilancia para diez de los países de la región de América Central y el Caribe (Costa Rica, El Salvador, Nicaragua, Panamá, Cuba, Guatemala, Trinidad & Tobago, Jamaica, Honduras, República Dominicana).

Con el fin de organizar la información investigada, se creó un documento en Microsoft® Excel que recopila todas las normas vigentes relevantes para AZ CAMCAR. No obstante, el documento en Excel no fue óptimo, ya que el documento resultó ser muy grande, lo cual dificultaba su manipulación y empleo. Por esta razón, se tomó la decisión de usar este Excel como base para la creación de una serie de cuadros realizado en la herramienta Microsoft® Word los cuales se muestran a continuación.

Es importante aclarar que algunos aspectos de los cuadros fueron omitidos para ciertos países, debido a que sus regulaciones no contenían información al respecto. A su vez, contiene un control de cambios para poder tener control histórico de los cambios a la información incluida.

Cuadro I. Información relevante de las regulaciones de farmacovigilancia post-comercialización vigentes para Guatemala (44, 45, 46).

Autoridad Reguladora Nacional	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala (MSPAS)
Contactos y/o sitio web del Centro Nacional de Farmacovigilancia	Programa Nacional de Farmacovigilancia Tel: +502-2296-4292 Email: farmacovigilancia.gt@gmail.com https://www.mspas.gob.gt/index.php/servicios/farmacovigilancia Información para correspondencia:

	<p>Licda. Leticia Vargas de Ponce Jefe del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de la República de Guatemala</p>		
Regulaciones de FV	<p>Norma técnica 19-2009 Programa Nacional de Farmacovigilancia: https://www.mspas.gob.gt/images/files/farmacovigilancia/formularios/nt_19-2009.pdf</p> <p>Norma técnica 61-2009 Centro Coordinador de Farmacovigilancia: https://www.mspas.gob.gt/images/files/farmacovigilancia/formularios/nt_61-2009.pdf</p>		
Guías o Manuales de FV	<p>Directrices de Farmacovigilancia para las Empresas Responsables del Registro Sanitario de un Medicamento o Productos Afines 2010: https://medicamentos.mspas.gob.gt/phocadownload/Directrices%20FV%20para%20la%20Industria.pdf</p>		
Tiene Buenas Prácticas de FV	No		
Persona Responsable de FV	Debe haber una persona responsable de FV	Sí	Norma técnica 19-2009
	Responsable debe encontrarse en el país	No especifica	
	Responsable debe ser un HCP	Sí	Norma técnica 19-2009

	Debe ser notificado al CNFV	Sí	Norma técnica 19-2009
Criterios mínimos para notificación de ICSR	<p>Sí</p> <p>No serios: no especificados.</p> <p>Serios: paciente, notificador, detalle de la sospecha de RAM, producto sospechoso.</p>		
Notificación de ICSR a AR	Medios de notificación	<p>Email:</p> <p>farmacovigilancia.gt@gmail.com</p> <p>Teléfono: +502-2365-6255 al Ext. 115</p> <p>Oficina de Farmacovigilancia y Ensayos Clínicos (3a calle final 2-10, Zona 15, Colonia Valles de Vista Hermosa.</p>	
Formato para notificación a AR	<p>Formulario F-FV-c-03</p> <p>https://www.mspas.gob.gt/index.php/servicios/farmacovigilancia</p>		
¿Requiere sometimiento en físico de reportes?	No		
Tipos de ICSR a notificar de forma expedita	<ul style="list-style-type: none"> • Exposición durante el embarazo • Sobredosis • Falla terapéutica 	Directrices de Farmacovigilancia para las Empresas Responsables del Registro Sanitario de un Medicamento o Productos Afines 2010	
	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Falla terapéutica 	Norma técnica 19-2009	

	<ul style="list-style-type: none"> • Resultado anormal en embarazo • Sobredosis en la cual el resultado es serio • Falta de eficacia 	Directrices de Farmacovigilancia para las Empresas Responsables del Registro Sanitario de un Medicamento o Productos Afines 2010
Plazos para notificación de ICSR a AR	Serios y no serios: 15 días	Directrices de Farmacovigilancia para las Empresas Responsables del Registro Sanitario de un Medicamento o Productos Afines 2010
Búsqueda en literatura	Sí, revisión global pero solo AE locales son reportados.	Norma técnica 19-2009
Detección de señales	Sí	Norma técnica 19-2009
Reportes Periódicos	Cuáles productos (registrados y/o comercializados)	No especifica
	Intervalo de reporte	Cada seis meses los primeros dos años, anualmente por los siguientes tres años y posterior a esto cada cinco años.
	Formato de reporte	No especifica
	IBD o NBD	IBD
	Fecha de sometimiento regulatorio a partir de la fecha de cierre de datos	Dentro de los 60 días siguientes a la fecha de cierre.

	Mecanismo de sometimiento	No especificado
	Idioma	No especificado
	¿Requiere presentación de resumen ejecutivo en Español?	No especificado
¿Requiere presentación de resumen ejecutivo en Español?	Legislación aplicable	Norma técnica 19-2009 Directrices de Farmacovigilancia para las Empresas Responsables del Registro Sanitario de un Medicamento o Productos Afines 2010
Requisitos de RMP	Link a RMP requirements by country.	<i>CONFIDENCIAL</i>

Fuentes:

- Directrices de Farmacovigilancia para las Empresas Responsables del Registro Sanitario de un Medicamento o Producto Biológico y Afines, Guatemala. 2010.
- Centro Coordinador Nacional de Farmacovigilancia, Guatemala. Normativa 61-2009 Agosto, 2009.
- Programa Nacional de Farmacovigilancia de Guatemala. Normativa 19-2009.

Cuadro II. Información relevante de las regulaciones de farmacovigilancia vigentes para Costa Rica (47, 48, 49, 50).

Autoridad Reguladora Nacional	Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud de Costa Rica		
Contactos y/o sitio web del Centro Nacional de Farmacovigilancia	https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/regulacion-de-la-salud/farmacovigilancia		
Regulaciones de FV	<ul style="list-style-type: none"> • Decreto N 39417-S Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. • Decreto 35244-S Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. 		
Guías o Manuales de FV	<ul style="list-style-type: none"> • Guía de Presentación de informes periódicos de seguridad (IPS) para la Industria Farmacéutica 		
Tiene Buenas Prácticas de FV	Sí		
Persona Responsable de FV	Debe haber una persona responsable de FV	Sí	Decreto N° 39417-S
	Responsable debe encontrarse en el país	No especifica	Decreto N° 39417-S
	Responsable debe ser un HCP	Sí	Decreto N° 35244-S
	Debe ser notificado al CNFV	Sí	Decreto N° 39417-S
Criterios mínimos para notificación de ICSR	Sí		

	Nombre del paciente o iniciales o género o identificación; medicamento sospechoso (nombre genérico o de marca), fecha de inicio del tratamiento, evento adverso y criterio de seriedad, fecha de inicio del evento adversos, detalles del notificador.	
Notificación de ICSR a AR	Medios de notificación	Fax Email: drpis.farmacovigilancia@misalud.gob.cr Teléfono Posteriormente someter en físico. Noti-FACEDRA, sección de Industria Farmacéutica http://www.notificacentroamerica.net/Pages/mapa.aspx#no-back-button
¿Requiere sometimiento en físico de reportes?	Sí, si no se realiza por medio de Noti-FACEDRA en la sección de Industria Farmacéutica	
Formato para notificación a AR	Formulario CIOMS-I adaptado	
Tipos de ICSR a notificar de forma expedita	<ul style="list-style-type: none"> • Exposición durante el embarazo • Exposición durante lactancia • Sobredosis • Abuso • Dependencia • Uso inapropiado • Errores de medicación Falla terapéutica 	Decreto N 39417-S

	<ul style="list-style-type: none"> • Uso no aprobado/Off-label 	(Solicitud del CNFV)
	<ul style="list-style-type: none"> • Interacción medicamentosa 	Decreto N 35244-S
	<ul style="list-style-type: none"> • Quejas de calidad • Falla farmacéutica • Transmisión de infecciones 	Sí (no hay documento oficial)
Plazos para notificación de ICSR a AR	<p>Serios: 24 horas</p> <p>No serios inesperados (inicial o seguimiento): 24 horas</p> <p>No serios esperados (inicial o seguimiento): 10 días hábiles</p> <p>Nota: Costa Rica pide como mínimo tres intentos de seguimiento</p>	Decreto 35244-S Decreto 39417-S
Búsqueda en literatura	Sí, revisión global pero solo AE locales son reportados.	Decreto N 35244-S
Autoinspecciones	Sí	Decreto N 39417-S
Detección de señales	Sí	Decreto N 35244-S Decreto N 39417-S
Reportes Periódicos	Cuáles productos (registrados y/o comercializados)	Registrados y/o comercializados
	Intervalo de reporte	Cada seis meses los primeros dos años, anualmente por los siguientes tres años y posterior a esto cada cinco años.

	Formato de reporte	PBRER o PSUR
	IBD o NBD	IBD
	Fecha de sometimiento regulatorio a partir de la fecha de cierre de datos	70 días para reportes de seis o doce meses 90 días para reportes que cubren más de doce meses
	Extensión de la fecha de sometimiento regulatorio	No especifica
	Mecanismo de sometimiento	Sitio web Regístrelo
	Idioma	No especificado
	Legislación aplicable	Decreto N 39417-S Guía de Presentación de informes periódicos de seguridad (IPS) para la Industria Farmacéutica)
Requisitos de RMP	Link a RMP requirements by country	<i>CONFIDENCIAL</i>

Fuentes:

-Notificación de sospecha de reacción adversa a medicamento Industria farmacéutica, Costa Rica.

-Guía de Presentación de Informes Periódicos de Seguridad (IPS) para la Industria Farmacéutica, Costa Rica. 2018.

-Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de Costa Rica. N° 39417-S Enero, 2016.

-Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Costa Rica. No 35244-S Mayo 22, 2009.

Cuadro III. Información relevante de las regulaciones de farmacovigilancia vigentes para Cuba (51, 52, 53).

Autoridad Reguladora Nacional	Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos del Ministerio de Salud Pública		
Contactos y/o sitio web del Centro Nacional de Farmacovigilancia	Teléfono: 2164106 Sitio web: https://www.cecmecmed.cu/farmacovigilancia/industria		
Regulaciones de FV	<ul style="list-style-type: none"> • Resolución N 215/2015. • Regulación M81-15 (BPFV para industria farmacéutica, 2016). • Regulación M78-15 (Requisitos para la comunicación expedita y periódica de información de seguridad, 2015). • Regulación M76-15 (Requisitos para la presentación de Informes Periódicos de Seguridad de Medicamentos, 2015). 		
Tiene Buenas Prácticas de FV	Sí	Regulación M81-15	
Persona Responsable de FV	Debe haber una persona responsable de FV	Sí	Regulación M81-15.
	Responsable debe encontrarse en el país	No especifica	
	Responsable debe ser un HCP	Sí	
	Debe ser notificado al CNFV	Sí	

Criterios mínimos para notificación de ICSR	<p>Sí</p> <p>Paciente identificable, producto sospechoso, fuente de información identificable, evento o resultado que pueda ser identificado como serio o no esperado y que tenga causalidad sospechosa razonable.</p> <p>Regulación M81-15 y M78-15</p>	
Notificación de ICSR a AR	Medios de notificación	vigilancia@cecmecmed.cu
¿Requiere sometimiento en físico de reportes?	No	
Formato para notificación a AR	<p>Formulario Falla de calidad o efectividad terapéutica</p> <p>https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/modelo_notificacion_de_falla_calidad_y_efectividad.pdf</p> <p>Formulario de EA</p>	
Tipos de ICSR a notificar de forma expedita	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos serios y no serios • Intoxicaciones • Quejas de calidad • Medicamentos adulterados o fraudulentos • Falta de eficacia (aquellas que representen un riesgo para la salud pública) • Hallazgo importante de seguridad encontrado en estudios epidemiológicos realizados • Eventos adversos que surgen de mal uso, dependencia, abuso, uso no aprobado, error de medicación, 	<p>Regulación M78-15</p> <p>Regulación M81-15.</p>

	<p>exposición en embarazo y lactancia.</p> <ul style="list-style-type: none"> Casos relacionados a quejas de calidad o sospecha de medicamentos adulterados o fraudulentos. 	
Plazos para notificación de ICSR a AR	<p>Serios: 24 a 72 horas</p> <p>No serios: 3 meses</p> <p>Seguimiento: dentro de 30 días calendario</p>	Regulación M81-15.
Búsqueda en literatura	Sí, revisión global pero solo AE locales son reportados.	Regulación M81-15.
Autoinspecciones	Sí	Regulación M81-15.
Detección de señales	Sí	Regulación M81-15.
Reportes Periódicos	Cuáles productos (registrados y/o comercializados)	No especifica
	Intervalo de reporte	Anualmente por los primeros tres años, luego cada cinco o diez años de acuerdo al registro de salud
	Formato de reporte	No especifica
	IBD o NBD	IBD o NBD (se envía de acuerdo con NBD por cuestiones de logística)
	Fecha de sometimiento regulatorio a partir de	Dentro de los 60 días posteriores a la fecha de cierre

	la fecha de cierre de datos	
	Extensión de la fecha de sometimiento regulatorio	No especifica
	Mecanismo de sometimiento	Electrónico (CD)
	Idioma	Español
	Legislación aplicable	Requisitos para la Presentación de Informes Periódicos de Seguridad https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/postcomerc/reg_m_76-15_ips_0.pdf
Requisitos de RMP	Link a RMP requirements by country	<i>CONFIDENCIAL</i>

Fuentes:

- Requisitos para la Comunicación Expedita y Periódica de Reacciones, Eventos Adversos, Intoxicaciones, Defectos de Calidad y Actividad Fraudulenta Relacionada con Medicamentos durante la Comercialización, Cuba. Regulación M 78-15 Mar 14, 2019.
- Requisitos para la Presentación de Informes Periódicos de Seguridad de Medicamentos, Cuba Regulación M 76-15 Mar 20, 2019.
- Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica. Medicamentos de Uso Humano, Cuba Regulación M81-15.

Cuadro IV. Información relevante de las regulaciones de farmacovigilancia vigentes para República Dominicana (54, 55, 56).

Autoridad Reguladora Nacional	Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública de República Dominicana		
Contactos y/o sitio web del Centro Nacional de Farmacovigilancia	Tel: (809) 541-3121 Email: Info@ministeriodesalud.gob.do		
Regulaciones de FV	<ul style="list-style-type: none"> • Reglamento Técnico del Sistema Nacional de FV: http://www.msp.gob.do/oai/documentos/Convocatorias/2016/Julio/ReglamentoFarmacovigilancia/RT%20Farmacovigilancia%20v.%20Consulta%20Publica%20.%20junio%202016.pdf • Decreto 246-06: http://www.msp.gob.do/oai/documentos/Reglamentos/DECRETO_246-06.pdf Resolución No 000017 • Perfil Farmacéutico Nacional http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19748es/s19748es.pdf 		
Tiene Buenas Prácticas de FV	No		
Persona Responsable de FV	Debe haber una persona responsable de FV	Sí	Decreto 246-06
	Responsable debe encontrarse en el país	No especifica	

	Responsable debe ser un HCP	No especifica	
	Debe ser notificado al CNFV	No especifica	
Notificación de ICSR a AR	Medios de notificación	Info@ministeriodesalud.gob.do	
¿Requiere sometimiento en físico de reportes?	No		
Formato para notificación a AR	CIOMS (español) o formulario local	Reglamento Técnico del Sistema Nacional de FV	
Tipos de ICSR a notificar de forma expedita	No específica, aclara que los errores de medicación no se reportan. Perfil Farmacéutico Nacional		
Plazos para notificación de ICSR a AR	Serios: 24 a 72 horas No serios: 3 meses Seguimiento: dentro de 30 días calendario	Reglamento Técnico del Sistema Nacional de FV	
Reportes Periódicos	Cuáles productos (registrados y/o comercializados)	Registrados	
	Intervalo de reporte	Cada seis meses durante los primeros dos años, anualmente por los siguientes dos años y posteriormente cada cinco años.	
	Formato de reporte	No especifica	
	IBD o NBD	NBD	
	Fecha de sometimiento regulatorio a partir de	No especifica	

	la fecha de cierre de datos	
	Extensión de la fecha de sometimiento regulatorio	No especifica
	Mecanismo de sometimiento	No especifica
	Idioma	No especifica
	Legislación aplicable	Reglamento Técnico del Sistema Nacional de FV
Requisitos de RMP	Link a RMP requirements by country	<i>CONFIDENCIAL</i>

Fuentes:

- Perfil Farmacéutico Nacional, República Dominicana 2012.
- Reglamento de Medicamentos, República Dominicana. Decreto 246-06 abril, 2019.
- Reglamento Técnico del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, República Dominicana. Enero, 2019.

Cuadro V. Información relevante de las regulaciones de farmacovigilancia vigentes para Panamá (57, 58, 59, 60).

Autoridad Reguladora Nacional	Centro Nacional de Farmacovigilancia de Panamá
Contactos y/o sitio web del Centro Nacional de Farmacovigilancia	Sitio web: http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/centro-nacional-de-farmacovigilancia Email: fvigilancia@minsa.gob.pa Teléfono de la dirección Nacional de farmacia y drogas:+507 512-9162.

Regulaciones de FV	Decreto N°95 14 de mayo de 2019		
Persona Responsable de FV	Debe haber una persona responsable de FV	Sí	Decreto N°95
	Responsable debe encontrarse en el país	Si el responsable de FV no se encuentra en el país, una persona debe ser elegida como representante de FV en el CNFV	
	Responsable debe ser un HCP	No especifica (persona calificada)	
	Debe ser notificado al CNFV	Sí dentro de siete días hábiles	
Criterios mínimos para notificación de ICSR	<p>Sí</p> <p>Número de caso, iniciales del paciente, edad, sexo, peso, altura, medicamento sospechoso, indicación médica, fecha de la reacción adversa (inicial y final), fecha del tratamiento (inicio y final), dosis diaria, frecuencia, duración del tratamiento, descripción de la reacción adversa, historial clínico, medicamentos concomitantes, uso de suplementos y vitaminas, efecto después del retiro o reexposición, severidad de la reacción adversa, acción tomada, causalidad, resumen de evaluación, describir si el evento es listado o no listado, información general del notificador.</p>		
Notificación de ICSR a AR	Medios de notificación	Fax: 512-9196 Email: fvigilancia@minsa.gob.pa Teléfono	

		Posteriormente someter en físico en un sobre cerrado al CNFV Apartado postal 06812, Panamá 0816.
¿Requiere sometimiento en físico de reportes?	Sí	
Formato para notificación a AR	<ul style="list-style-type: none"> • Formulario Nacional para casos serios y no serios: http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicacion-general/formulario_farmacovigilancia.pdf • Formulario Nacional para Fallas Farmacéuticas o Terapéuticas: http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicacion-general/formulario_farmacovigilancia-1.pdf • Formulario Internacional CIOMS-I para casos serios 	
Tipos de ICSR a notificar de forma expedita	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas • Falla terapéutica • Falla farmacéutica • Otras situaciones relevantes 	Decreto N° 95
Plazos para notificación de ICSR a AR	<ul style="list-style-type: none"> • Serios esperados e inesperados: 10 días hábiles (correo electrónico y luego en físico). • Serios inesperados fuera de Panamá: enviar cada tres meses en un CD al CNFV (información en español preferiblemente o en inglés). 	Decreto N° 95

	<ul style="list-style-type: none"> No serios esperados e inesperados, falla terapéutica y falla farmacéutica: 15 días hábiles. 	
Búsqueda en literatura	Sí, revisión se llevará a cabo para casos locales aplicada a ingredientes activos y excipientes.	Decreto N° 95
Autoinspecciones	Sí	Decreto N° 95
Reportes Periódicos	Cuáles productos (registrados y/o comercializados)	Registrados
	Intervalo de reporte	Cada seis meses los primeros dos años, anualmente por los siguientes tres años y posterior a esto cada cinco años.
	Formato de reporte	PBRER
	IBD o NBD	IBD o NBD.
	Fecha de sometimiento regulatorio a partir de la fecha de cierre de datos	Dentro de 60 días
	Extensión de la fecha de sometimiento regulatorio	Sí, con una solicitud por escrito con una justificación
	Mecanismo de sometimiento	Electrónico (CD)
	Idioma	No especificado

	¿Requiere presentación de resumen ejecutivo en Español?	Si el IPS está en idioma inglés el resumen debe estar en español (Traducción realizada por traductor local).
	Legislación aplicable	Decreto N° 95
Requisitos de RMP	Link a RMP requirements by country	<i>CONFIDENCIAL</i>

Fuentes:

-Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana, Panamá. Decreto Ejecutivo N°95 May 14, 2019.

-Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana, Panamá. Decreto Ejecutivo N°40 Feb 13, 2019.

-Participación de los fabricantes nacionales y extranjeros y las agencias distribuidoras de medicamentos en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, Panamá. Decreto Ejecutivo N° 147 Mar 11, 2010.

-Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana, Panamá. Decreto Ejecutivo 178 Jul 13, 2001.

Cuadro VI. Información relevante de las regulaciones de farmacovigilancia vigentes para Jamaica (61).

Autoridad Reguladora Nacional	Ministry of Health
Contactos y/o sitio web del Centro Nacional de Farmacovigilancia	PharmaWatch Jamaica Sitio web: https://www.moh.gov.jm/divisions-agencies/divisions/standards-and-regulation-division/pharmacovigilance/pharmawatch-jamaica-frequently-asked-questions-faq/

Regulaciones de FV	The Food and Drugs Act https://moj.gov.jm/sites/default/files/laws/Food%20and%200Drugs%20Act.pdf	
Tiene Buenas Prácticas de FV	No	
Criterios mínimos para notificación de ICSR	No especifica	
Notificación de ICSR a AR	Medios de notificación	Email, fax, CD Enviar email a Ms. Angelika Steiner, Contact Person – Pharmwatch Jamaica: SteinerA@moh.gov.jm Con copia a: Mrs. Valerie Germain – Acting Director of Standards & Regulation: GermainV@moh.gov.jm Fax: (876) 630-3630 Tel: (876) 633-7150 or (876) 633-7148 Dirección: Mrs. Valerie Germain Acting Director of Standards & Regulation Standards & Regulation Division Ministry of Health Masonic Building, 45-47 Barbados Avenue Kingston 5 Jamaica W.I.
¿Requiere sometimiento en físico de reportes?	No	
Formato para notificación a AR	No hay formato estándar.	

Tipos de ICSR a notificar de forma expedita	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos locales no serios • Eventos adversos locales serios • Eventos adversos internacionales serios esperados y no esperados • Eventos adversos internacionales de estudios clínicas • Eventos adversos internacionales de productos registrados. 	The Food & Drugs Act and Regulations 1964 & 1975									
Plazos para notificación de ICSR a AR	Serios locales y serios internacionales (esperados o no esperados): dentro de 24-48 h de haber recibido la información. No serios locales: dentro de 72h hasta 5 días de haber recibido la información.	The Food & Drugs Act and Regulations 1964 & 1975									
Reportes Periódicos	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">Cuáles productos (registrados y/o comercializados)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Intervalo de reporte</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Formato de reporte</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">IBD o NBD</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Fecha de sometimiento regulatorio a partir de la fecha de cierre de datos</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Extensión de la fecha de sometimiento regulatorio</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Mecanismo de sometimiento</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Idioma</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Legislación aplicable</td> </tr> </table>	Cuáles productos (registrados y/o comercializados)	Intervalo de reporte	Formato de reporte	IBD o NBD	Fecha de sometimiento regulatorio a partir de la fecha de cierre de datos	Extensión de la fecha de sometimiento regulatorio	Mecanismo de sometimiento	Idioma	Legislación aplicable	No aplica (No se encuentra en la regulación local)
Cuáles productos (registrados y/o comercializados)											
Intervalo de reporte											
Formato de reporte											
IBD o NBD											
Fecha de sometimiento regulatorio a partir de la fecha de cierre de datos											
Extensión de la fecha de sometimiento regulatorio											
Mecanismo de sometimiento											
Idioma											
Legislación aplicable											

Requisitos de RMP	Link a RMP requirements by country	<i>CONFIDENCIAL</i>
--------------------------	------------------------------------	---------------------

Fuente: The Food and Drugs Act, Jamaica. Mar 3, 1975.

Cuadro VII. Información relevante de las regulaciones de farmacovigilancia vigentes para El Salvador (62, 63, 64, 65, 66).

Autoridad Reguladora Nacional	Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud de El Salvador
Contactos y/o sitio web del Centro Nacional de Farmacovigilancia	<p>Teléfono: (503) 2522-5056</p> <p>Email: farmacovigilancia.elsalvador@medicamentos.gob.sv</p> <p>Sitio web: http://cnfv.salud.sv/</p> <p>Coordinadora: Dra. Claudia Mireya Fuentes Segovia</p> <p>Email: crfuentes@salud.gob.sv</p>
Regulaciones de FV	<p>Reglamento Técnico Salvadoreño: Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Farmacovigilancia</p> <p>http://cnfv.salud.sv/download/reglamento-tecnico-salvadorenorts-11-02-0216-productos-farmaceuticos-medicamentos-para-uso-humano-farmacovigilancia/</p>
Guías o Manuales de FV	<ul style="list-style-type: none"> • Guía para la Elaboración de Informes Periódicos de Seguridad (IPS/PBRER). • Guía de Llenado de Hoja de Reporte RAM-ESAVI-PRM en línea (E-REPORTING) por Profesionales de la Salud. • Guía de Elaboración y Presentación de Planes de Gestión de Riesgos. • Guía para la Detección y Notificación de Sospechas de RAM-ESAVI-PRM.

Tiene Buenas Prácticas de FV	Sí (Documento no encontrado)		
Persona Responsable de FV	Debe haber una persona responsable de FV	Sí	Reglamento Técnico Salvadoreño
	Responsable debe encontrarse en el país	No especifica	
	Responsable debe ser un HCP	No especifica	
	Debe ser notificado al CNFV	No especifica	
Criterios mínimos para notificación de ICSR	Sí Paciente individualizado, medicamento sospechoso, descripción de la reacción e información del notificador.		
Notificación de ICSR a AR	Medios de notificación	E-reporting (http://farmacovigilancia.medicamentos.gob.sv/) (E-mail (farmacovigilancia.elsalvador@medicamentos.gob.sv) o en físico al Centro Nacional de Farmacovigilancia ubicado en Blvd. Merliot y Av. Jayaque, Urb. Jardines del Volcán, Edificio DNM, 2ª Planta, Ciudad Merliot, Santa Tecla, La Libertad. Tel.: 2522-5056. Se firmará y sellará de recibido el documento.	

¿Requiere sometimiento en físico de reportes?	No	
Formato para notificación a AR	E-reporting (http://farmacovigilancia.medicamentos.gob.sv/) y/o RAM Notification Form http://cnfv.salud.sv/download/formulario-de-notificacion-de-ram-fv-01-cnfv-her02-version-03/ Seguimiento de RAMs serias http://cnfv.salud.sv/download/formulario-para-informe-de-seguimiento-de-notificaciones-ram-serias-fv-01-cnfv-her03-version-01/)	
Tipos de ICSR a notificar de forma expedita	<ul style="list-style-type: none"> • Evento adverso • Falla terapéutica • Errores de medicación 	Reglamento Técnico Salvadoreño
Plazos para notificación de ICSR a AR	Serios: 72 horas (seguimiento en 30 días calendario). No serios: 10 días hábiles	Reglamento Técnico Salvadoreño
Reportes Periódicos	Cuáles productos (registrados y/o comercializados)	Registrados y/o comercializados
	Intervalo de reporte	Cada seis meses los primeros dos años, anualmente por los siguientes tres años y posterior a esto con cada renovación del registro.
	Formato de reporte	PBRER
	IBD o NBD	IBD
	Fecha de sometimiento regulatorio a partir de la fecha de cierre de datos	Dentro de 70 días siguientes al cierre de datos.

	Extensión de la fecha de sometimiento regulatorio	No especifica
	Mecanismo de sometimiento	Dispositivo electrónico CD, USB o DVD en formato PDF.
	Idioma	No especificado
	¿Requiere presentación de resumen ejecutivo en Español?	Sí
	Legislación aplicable	Reglamento Técnico Salvadoreño
Requisitos de RMP	Link a RMP requirements by country	<i>CONFIDENCIAL</i>

Fuentes:

- Guía para la Detección y Notificación de Sospecha de RAM-ESAVI-PRM, El Salvador.
- Guía de Elaboración y Presentación de Planes de Gestión de Riesgo (PGR) de Medicamentos, El Salvador.
- Guía de Llenado de Hoja de Reporte de RAM-ESAVI-PRM en Línea (E-Reporting) por Profesionales de la Salud, El Salvador.
- Guía para la Elaboración de Informes Periódicos de Seguridad (IPS/PBRER), El Salvador.
- Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso Humano. Farmacovigilancia, El Salvador. RTS 11.02.02:1 6, 2016.

Cuadro VIII. Información relevante de las regulaciones de farmacovigilancia vigentes para Nicaragua (67).

Autoridad Reguladora Nacional	Autoridad Competente de Farmacovigilancia		
Contactos y/o sitio web del Centro Nacional de Farmacovigilancia	Teléfono: 505-2289 4700. Ext 1302 Email: infmedica@minsa.gob.ni Complejo Nacional de Salud “Dra. Concepción Palacios”; Dirección General de Regulación Sanitaria, Dirección de Farmacia; Departamento de Farmacovigilancia. Apartado Postal 107. Costado Oeste Colonia Primero de Mayo. Managua, Nicaragua.		
Regulaciones de FV	<ul style="list-style-type: none"> Norma de Farmacovigilancia y Guía para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas Asociadas a Medicamentos http://www.minsa.gob.ni/index.php/repository/Descargas-MINSA/Dirección-General-de-Regulación-Sanitaria/Normas-Protocolos-y-Manuales/Normas-2017/Normativa-063---Norma-De-Farmacovigilancia-Y-Guía-Para-La-Notificación-De-Sospechas-De-Reacciones-Adversas-Asociadas-A-Medicamentos/ 		
Tiene Buenas Prácticas de FV	Sí		
Persona Responsable de FV	Debe haber una persona responsable de FV	Sí	Norma de Farmacovigilancia y Guía para la Notificación de Sospechas de
	Responsable debe encontrarse en el país	No especifica	

	Responsable debe ser un HCP	No especifica	Reacciones Adversas Asociadas a Medicamentos
	Debe ser notificado al CNFV	No especifica	
Criterios mínimos para notificación de ICSR	<p>Sí</p> <p>Información del paciente (nombre, sexo, edad, peso), información del medicamento sospechoso (nombre genérico o marca, dosis, vía de administración, fecha de inicio y final del tratamiento, fecha de expira, número de lote, fabricante, indicación médica, descripción del evento adverso (localización, intensidad, fecha en que empezaron los síntomas, evolución y resultado), medicamentos concomitantes (nombre, dosis, vía de administración, fecha de inicio y final , indicación médica), información de enfermedades (comorbilidades, historial clínico, factores de riesgo), observaciones adicionales e información del HCP notificador (nombre, profesión, teléfono, email).</p>		
Tipo de notificador	No se especifica		
Notificación de ICSR a AR	Medios de notificación	<p>Teléfono: 2289-4700 Ext 1302 Correo electrónico (primero escanear el formato): infmedica@minsa.gob.ni o notificar en el link: Noti-FACEDRA en la página web del MINSA</p> <p>Dirección para envío por correo postal: Complejo Nacional de Salud "Dra. Concepción Palacios", Dirección General de Regulación Sanitaria. Apartado Postal 107, Managua, Nicaragua</p>	
¿Requiere sometimiento en físico de reportes?	No		

Formato para notificación a AR	Únicamente en el formato nacional de Notificación de sospechas de Reacciones Adversas establecido y debidamente completado	
Tipos de ICSR a notificar de forma expedita	<p>Los eventos que deben informarse incluyen, pero no se limita:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toda reacción adversa de nuevos medicamentos, con menos de 5 años de estar en el Mercado Nacional. • Todas las reacciones adversas o inesperadas serias conocidas de los medicamentos. • Un aumento en la frecuencia de cualquier reacción adversa previamente conocida. • Todas las reacciones adversas asociadas a las interacciones medicamentosas, pruebas de laboratorio, drogas y suplementos farmacológicos. • Reacciones adversas en niños, ancianos, embarazo, durante la lactancia o por abuso de sustancias. • Reacciones adversas asociadas a la eliminación del fármaco (síndrome de abstinencia). • Reacciones adversas sospechosas de ser causadas por sobredosis o errores de medicación. • Falta de eficacia o defectos farmacéuticos y/o reacciones adversas asociadas a 	Norma de Farmacovigilancia y Guía para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas Asociadas a Medicamentos

	medicamentos utilizados en programas de salud pública.	
Plazos para notificación de ICSR a AR	Serios: 7 días hábiles. No serios: 30 días calendario.	Norma de Farmacovigilancia y Guía para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas Asociadas a Medicamentos
Reportes Periódicos	Cuáles productos (registrados y/o comercializados)	No especifica
	Intervalo de reporte	Cuando sea solicitado
	Formato de reporte	PSUR
	IBD o NBD	No especifica
	Fecha de sometimiento regulatorio a partir de la fecha de cierre de datos	No especifica
	Extensión de la fecha de sometimiento regulatorio	No especifica
	Mecanismo de sometimiento	No especifica
	Idioma	No especifica
	Legislación aplicable	Norma de Farmacovigilancia y Guía para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas Asociadas a Medicamentos
Requisitos de RMP	Link a RMP requirements by country: <i>CONFIDENCIAL</i>	

Fuente: “Norma de Farmacovigilancia” y Guía para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas Asociadas a Medicamentos, Nicaragua. Normativa 063 Nov, 2017

Cuadro IX. Información relevante de las regulaciones de farmacovigilancia vigentes para Honduras.

Autoridad Reguladora Nacional	Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección General de Vigilancia del Marco Normativo de la Secretaría de Salud
Requisitos de RMP	Link a RMP requirements by country: <i>CONFIDENCIAL</i>

Cuadro X. Información relevante de las regulaciones de farmacovigilancia vigentes para Trinidad & Tobago (68).

Autoridad Reguladora Nacional	Ministry of Health
Contactos y/o sitio web del Centro Nacional de Farmacovigilancia	Ministry of Health Trinidad and Tobago#63 Park Street, Port of Spain Tel. (868)-627-0010 Sitio web: http://www.health.gov.tt
Regulaciones de FV	The Food and Drugs Act
Requisitos de RMP	Link a RMP requirements by country: <i>CONFIDENCIAL</i>

Fuente: Food and Drugs Act, Trinidad & Tobago. Diciembre, 2007.

5.2. Procedimientos Operativos Estandarizados

Los POEs elaborados establecen claramente cuál o cuáles son sus propósitos, hacia quien o quienes van dirigidos y su alcance. Es necesario aclarar que, por lo general, los POEs elaborados se limitan a detallar los aspectos que difieren a los procesos globales y que requieren ser documentados. Por esto, se excluye la información ya contenida en los POEs globales y se hace referencia ellos en los apartados respectivos (donde aplica). Lo anterior se debe a que el proceso se realiza de la misma manera, por lo que no es necesario ni deseable la existencia de la misma información en dos documentos distintos, ya que esto puede generar confusiones. Además, especifican las actividades a ejecutar por el personal según el cargo correspondiente.

Por otro lado, inicialmente se tenía propuesto realizar varios POEs de forma separada para cada procedimiento relacionado con los eventos adversos (EA) y situaciones especiales; sin embargo, se consideraron aspectos como facilidad de comprensión y actualización, y la accesibilidad de la información contenida en ellos. Por ende, varios de ellos se fusionaron en uno solo POE. Además, el alcance de los POEs propuestos inicialmente fue importante en la unificación de los POEs, debido a que varias propuestas tenían un alcance similar y/o relacionado.

Con lo anterior, se decidió abarcar en un solo POE las propuestas de relacionadas al reporte AE y situaciones especiales post-comercialización, seguimiento de AE y situaciones especiales post-comercialización, eventos adversos en programas de uso compasivo, manejo de reportes de seguridad de programas de colección de datos organizados, y sometimiento de ICSR y situaciones especiales a autoridades regulatorias. Cabe destacar, que la propuesta de manejo de ICSR en literatura se mantuvo como un POE individual, ya que su alcance es distinto al de las demás.

A continuación, se describen las secciones de los dos POEs elaborados, los mismos no se adjuntan a este trabajo debido a que son documentos confidenciales de la compañía.

5.2.1. Manejo de Reportes de Casos Individuales de Seguridad en Literatura

Este documento detalla todo el procedimiento necesario para el monitoreo de literatura publicada a nivel global para la identificación de RAMs y/o situaciones especiales para los productos de AZ. Está compuesto por tres secciones principales; principios generales, conciliación y procedimiento para el monitoreo de literatura en AZ CAMCAR.

La sección de principios generales recopila las consideraciones pertinentes para el monitoreo de ICSR en la literatura, el intervalo de aplicación, los criterios de búsqueda, las regulaciones referentes para los casos provenientes de la literatura, las publicaciones cubiertas por la búsqueda y revisión anual, el sistema de documentación empleado para su conservación y los criterios para el ingreso de ICSR que provengan de literatura, así como su comunicación a otras compañías comerciales.

La sección de conciliación detalla la periodicidad con la cual se llevará a cabo dicho proceso para los eventos adversos provenientes de literatura. Además, el apartado de procedimiento para el monitoreo de literatura de AZ CAMCAR describe paso a paso desde la realización de la búsqueda en la literatura hasta las acciones a ejecutar por la gerencia de farmacovigilancia para la revisión de la literatura en cuestión, el reporte de los casos necesarios y su debido sometimiento a las autoridades regulatorias (cuando aplique).

5.2.2. Manejo y Seguimiento de Reportes de Casos Individuales de Eventos Adversos y Situaciones Especiales CAMCAR

Este POE engloba todos los procedimientos a realizar con respecto a los ICSR de eventos adversos y situaciones especiales, con la finalidad de cumplir tanto con las políticas internas de la compañía como con las regulaciones establecidas por las AR de la región CAMCAR. Dicho documento contempla la colección, procesamiento, reporte y seguimiento de ICSRs para productos aprobados, comercializados y aquellos con

permiso de programas de uso compasivo en AZ CAMCAR. A continuación, se describen las secciones más importantes en las cuales se encuentra subdividido dicho procedimiento:

5.2.2.1.Procedimiento

5.2.2.1.1. Principios generales

En esta sección se incluyen aspectos como la delegación de tareas (cuando delegar y cómo documentarlo) y la privacidad y protección de los datos e información personal. Además, detalla la obligación que tiene todo empleado de AZ de reportar EA y situaciones especiales de los productos de la compañía y la forma de hacerlo.

5.2.2.1.2. Conceptos claves

En esta sección se hizo referencia a dos POEs globales, ya que estos contienen conceptos ampliamente explicados, los cuales facilitan la comprensión del presente POE. Sin embargo, se detallan consideraciones de CAMCAR sobre ICSR válidos y de Costa Rica sobre la definición de EA listado o no listado.

5.2.2.1.3. Manejo de casos para productos aprobados y comercializados

En dicho apartado se incluyen diferentes aspectos como lo son las fuentes de las cuales se reciben los ICSR y de acuerdo a esto como categorizarlos en reportes solicitados o no solicitados. Además, se enlistan los tipos en los que se clasifican los ICSR y se definen otros tipos considerados por algunos países, los cuales son distintos o adicionales a los establecidos por AZ global.

Por otro lado, según sea el tipo de caso, se especifican los plazos para su sometimiento a nivel interno a partir del momento en el que el reporte es recibido, considerando la fuente de la cual proviene.

Por otra parte, se establece que para la recepción de un ICSR se debe seguir lo detallado en el formulario Visión General del Manejo y Procesamiento de ICSR en CAMCAR. Además, se describe cómo evaluar la seriedad de los eventos reportados y cómo determinar si estos son listados y/o esperados. Igualmente, se aclara cómo obtener la causalidad por parte del paciente o notificador para aquellos casos provenientes de fuentes solicitadas.

5.2.2.1.4. Manejo de casos para Programas de Acceso Temprano o de Uso Compasivo (EAP)

En esta sección, se especifican las acciones en las cuales debe involucrarse el personal de asuntos médicos de la compañía. Se aclara cómo se considerarán estos reportes; si se tomarán como reportes solicitados o no solicitados. Además, se detallan sobre los plazos para someter dichos ICSR a la AR.

5.2.2.1.5. Manejo de Reportes de Seguridad de Programas Organizados de Recolección de Datos (ODCP) y Actividades de Medios Digitales

Se hace referencia a un POE global que contiene mucha más información al respecto; sin embargo, en el presente POE se incluyen tipos de ODGP y de medios digitales, así como la responsabilidad del departamento de PS de realizar la revisión de estos programas para que cumplan con los requisitos estipulados en el POE global.

Por otro lado, se abordan los elementos de información que deben contener tales reportes de seguridad provenientes de un ODGP, para que sean considerados como válidos. Además, se detalla la información necesaria a contener para que estos ICSR sean ingresados a una plataforma empleada por AZ para el reporte de EA y situaciones especiales.

Se hace mención del proceso de conciliación a realizar por parte del proveedor del ODCP y PS CAMCAR para asegurar que los ICSR recibidos sean notificados a global, además, se detalla que la periodicidad con la que se llevará a cabo la conciliación va a depender de la duración del programa.

Por otra parte, se establece que el personal involucrado en ODCPs debe estar capacitado de manera apropiada por medio de entrenamientos y deben seguir lo establecido en el formulario Recepción de ICSR por *Patient Support Programme* o *Market Research*.

5.2.2.1.6. Seguimiento de ICSR en CAMCAR

Con respecto al seguimiento de ICSR, se hace referencia al formulario Requisitos de Farmacovigilancia Post-comercialización CAMCAR (ver sección 5.3.1) elaborado, ya que existen desviaciones entre el proceso global y lo establecido en regulaciones de farmacovigilancia aplicables para la región CAMCAR.

Por otra parte, se incluyen los tipos de seguimiento que se realizan en AZ CAMCAR, así como las situaciones en las que es requerido hacerlo y la forma en la que deben registrarse tales seguimientos en la plataforma para el reporte de ICSR propia de la compañía.

Los intentos de seguimiento fue algo detallado en esta sección, se describe que la cantidad de seguimientos a realizar de acuerdo al tipo de caso es establecida en un POE global; sin embargo, se incluyen particularidades de Costa Rica con respecto al número de intentos a realizar para casos de EA y situaciones especiales.

Por otro lado, se especifica para documentar los intentos de seguimientos realizados por vía telefónica se debe completar el formulario *Contact Report*, el cual es descrito más adelante, en la sección 5.3.4. Se establece el plazo en el que deberán ser completados tales intentos de seguimiento y cómo someter la información obtenida de ellos a las ARs.

5.2.2.2. Ingreso de los Reportes de EA y Situaciones Especiales a la Plataforma

En este apartado, se detalla el POE global y los manuales que deben ser seguidos para el ingreso de los EA y las situaciones especiales a la plataforma, con su debido envío a AZ global. Además, se incluye el proceso de búsqueda de duplicados, el cual debe llevarse a cabo siguiendo cada uno de los pasos enlistados antes del ingreso de cualquier caso a la plataforma.

5.2.2.3. Sometimiento Expedito de ICSR a las Autoridades Regulatorias (AR)

Para tal sometimiento expedito de ICSR a las ARs, se indica que debe seguirse lo establecido en el POE global; sin embargo, para este proceso hay ciertas excepciones. Por lo anterior, se detallan algunas particularidades para Cuba, Costa Rica y Panamá. Específicamente para Cuba se realizó un formulario llamado Algoritmo de Manejo de RAMs graves-Cuba, con el fin de cumplir con su regulación local.

Por otro lado, se incluye cómo se realizará el sometimiento de los formularios CIOMS-1 por parte de la compañía a la AR; es decir, por cuál medio se enviará (correo electrónico o en forma física). Se incluye, además, el paso a paso de cómo documentar el sometimiento de dichos formularios CIOMS-1 en la plataforma de AZ para el reporte de EA y situaciones especiales, y se hace referencia al formulario Documentación de Sometimientos de Reportes de Seguridad en la Plataforma propia de AZ.

5.2.2.4 Sometimiento Periódico a las Autoridades Regulatorias

5.2.2.4.1 *Periodic SUSAR Line Listings (PSLLs)* en etapa Post-comercialización en CAMCAR

En esta sección se detallan los requisitos locales de farmacovigilancia para PSLLs y se especifica que en la región solo Panamá, Cuba y Guatemala poseen regulación que requiere tal sometimiento. Además, contiene información sobre la forma en la que debe realizarse el sometimiento de los PSLLs a los países mencionados anteriormente. Para la documentación de tales sometimientos de PSLLs en la plataforma de AZ para el reporte de EA y situaciones especiales, se hace referencia al formulario Documentación de Sometimientos de Reportes de Seguridad en la Plataforma propia de AZ.

Se incluye información sobre cómo se coordina el envío de dichos reportes a AZ CAMCAR con encargado de ello y sobre cómo se realiza la actualización de los productos registrados en cada país para que el reporte de PSLLs esté de acuerdo a ello.

5.2.2.5 *Aspectos de cumplimiento (Compliance) por parte de Patient Safety*

5.2.2.5.1. Conciliación

En esta sección se detallan las fuentes de ICSR con las cuales se debe realizar un proceso de conciliación, respecto a los casos recibidos a nivel interno. Además, responsabiliza a PS a llevar un debido registro de esta actividad.

5.2.2.6 Responsabilidades

Se describen las responsabilidades para el gerente de Farmacovigilancia y el Back-Up de AZ CAMCAR, en lo que refiere al cumplimiento de las actividades de PS CAMCAR de acuerdo con las políticas y procesos globales y locales, alineado a las regulaciones locales aplicables. Además, se detallan las responsabilidades para el personal adscrito a Farmacovigilancia CAMCAR orientadas al cumplimiento del presente POE.

5.3. Formularios anexos a los Procedimientos Operativos Estandarizados

Los formularios que a continuación se detallan fueron elaborados como documentos anexos a los POEs mencionados en la sección 5.2. En total se realizaron siete formularios, los cuales contienen información minuciosa y complementaria para la ejecución de algunas actividades y/o procedimientos establecidos en los POEs. Es importante aclarar que sus formatos varían, tres formularios son diagramas de flujo, dos son documentos de Word y dos son documentos de Excel. Estos formularios no se encuentran adjuntos a este trabajo por fines de confidencialidad.

5.3.1. Requisitos de Farmacovigilancia Post-comercialización CAMCAR

Este formulario consiste en los cuadros elaborados en Microsoft® Word que contienen las regulaciones de farmacovigilancia y los aspectos especificados en ellas para Guatemala, Cuba, Costa Rica, República Dominicana, Nicaragua, Panamá, Trinidad & Tobago, Jamaica, El Salvador y Honduras, presentados en la sección 5.1 referente a Revisión Bibliográfica.

5.3.2. Visión General del Manejo y Procesamiento de ICSRs en CAMCAR

Este formulario es un diagrama de flujo que explica paso a paso el procedimiento a realizar desde el momento en que se recibe un reporte hasta como notificarlo a la AR si es necesario. Además, detalla las acciones a tomar en caso de recibir información incompleta, qué hacer si el caso es duplicado, cómo saber si requiere ser sometido a la AR, si requiere seguimiento y si este debe realizarse de forma manual o automática, cómo ingresar la información obtenida a la plataforma, entre otros aspectos.

Con el fin de aclarar las acciones a realizar, algunos pasos tienen notas asociadas, las cuales se encuentran al final del documento. Dichas notas incluyen información adicional o el nombre de los documentos que deben ser revisados para obtener mayor detalle.

5.3.3. Recepción de ICSR por *Patient Support Programme* o *Market Research*

Este documento es un diagrama de flujo dirigido a las personas involucradas en el programa de soporte a pacientes de la compañía, el cual funciona como una guía. Incluye el paso a paso de las preguntas que deben realizar y la información mínima a recolectar cuando reciben reportes de EAs o situaciones especiales. Además, el personal debe basarse en algunos criterios allí establecidos para discernir cuales de los casos recibidos no requieren ser notificados a AZ CAMCAR.

5.3.4. *Contact Report*

Este formulario consiste en un documento elaborado en Microsoft® de Excel, compuesto por cuatro pestañas. La primera es para documentar el número de intentos de seguimiento con la fecha y hora en la cual fueron realizados para un caso en particular y para incluir un breve resumen de la llamada.

La segunda pestaña es mucho más elaborada, ya que funciona como guía para el departamento de PS sobre la información a recolectar en el momento de realizar seguimientos manuales a los casos que lo requieren; asimismo, permite dejar guardada la información obtenida en los espacios destinados para ello.

Por otro lado, la tercera pestaña contiene un guion que puede ser seguido cuando se llevan a cabo los intentos de contacto al notificador o al paciente y finalmente, en la cuarta pestaña se incluyó un pequeño cuadro como control de cambios a este formulario.

5.3.5. *FU Tracker CAMCAR*

Este documento consiste en un documento elaborado en Microsoft® Excel compuesto por tres pestañas, una para un registro de los casos que requieren seguimiento automático, otra para los casos que lo requieren por vía manual y una última que incluye un cuadro para llevar un control de cambios a este documento. En las pestañas que contienen el registro de los casos de seguimiento, permiten documentar sobre las fechas para su envío a AZ global, fechas para el sometimiento a las ARs y el estado del caso ante la AR; es decir, si este está pendiente o cerrado.

5.3.6. Algoritmo de Manejo de RAMs graves- Cuba

Se realizó un algoritmo para documentar la información del responsable de PS y el procedimiento a seguir cuando se recibe un reporte de un caso proveniente de Cuba, esto se elaboró con el objetivo de cumplir con la regulación de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia M81-15, ya que ahí se establece como un requisito a cumplir por la industria Farmacéutica.

5.3.7. Documentación de Sometimientos de Reportes de Seguridad en la Plataforma propia de AZ

Este formulario consiste en un documento elaborado en Microsoft® Word, el cual incluye capturas de pantallas con el fin de mostrar visualmente como documentar para

cada caso los sometimientos a las ARs, ya sean físicos o por correo electrónico, en la plataforma para el ingreso de ICSR propia de la compañía. Además, funciona como una guía paso a paso sobre las fechas de sometimiento establecidas, fechas de sometimiento real, fechas del comprobante de recibido y el nombre a ingresar para dejar registrado el sometimiento de los formularios locales, los formularios CIOMS-1 o los *PSLLs* a los países que lo requieren.

6. Discusión

Cómo se mencionó anteriormente, muchos de los países de la región de Centroamérica y Caribe están empezando a desarrollar regulaciones de farmacovigilancia, muchos países carecen de ellas y otros sí las poseen desde hace muchos años. Sin embargo, al realizar la revisión bibliográfica, es evidente que aún los países de la región tienen una gran cantidad de aspectos por mejorar para fortalecer la farmacovigilancia a través de la región.

Las regulaciones de farmacovigilancia de los países investigados presentan varios inconvenientes. Uno de ellos es que la mayoría están desactualizadas; además, algunas omiten aspectos importantes o simplemente no los especifican. En el artículo *“Pharmacovigilance Regulatory Requirements in Latinamerica”* del 2012, se establece una clasificación de los requisitos regulatorios de farmacovigilancia; en la cual consideran que Costa Rica, Cuba y Guatemala poseen un alto nivel de requisitos, es decir, tienen sistemas de farmacovigilancia completos. República Dominicana posee lo que consideran como un nivel medio, ya que su regulación no cubría en su totalidad todos los aspectos de farmacovigilancia. Por su parte; El Salvador, Nicaragua y Honduras son categorizadas como países con niveles de requerimientos bajos debido a que no había sistema de farmacovigilancia para este momento (32).

Se puede rescatar que, posterior a la publicación del artículo mencionado hasta mayo del 2019 (mes hasta el cual abarcó nuestra revisión), hubo varios avances en las regulaciones de Centroamérica y el Caribe. En el año 2016, El Salvador implementó regulación por primera vez; además, Costa Rica y Nicaragua actualizaron las suyas. En el presente año, República Dominicana, Panamá y Cuba también realizaron cambios en su normativa. Por otro lado, la autoridad de Honduras está en vías de establecer regulaciones de farmacovigilancia, ya que el 1 de abril del 2019 sometió a consulta pública su primer proyecto de ley que incluye aspectos de farmacovigilancia titulado *“Reglamento para el control sanitario de establecimientos, productos farmacéuticos y otros de interés sanitario”*, donde se incluye una sección que pretende poner en práctica este tipo de normas cómo lo es la implementación de notificación de ICSR y la presentación de IPS. Se destaca que Honduras propone que dichos documentos se

apeguen a lo establecido por ICH. Sin embargo, al igual que el resto de ARs locales, propondrán su propio formato para la notificación de RAMs (69).

Dicho lo anterior y al observar la información contenida en la sección 5.1, es posible discernir que hay una gran variabilidad entre las regulaciones de esos diez países que va desde los eventos o situaciones especiales que solicitan reportar hasta los plazos y mecanismos para el sometimiento de estos reportes. Aunque los sistemas de farmacovigilancia de la región están en desarrollo y constante cambio, los requisitos establecidos por las AR de países pertenecientes a CAMCAR se desvían mucho de los definidos por ICH e incluso de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. En el artículo “*Diferenças entre os requerimentos regulatórios de Farmacovigilância na América Latina*”, se evidencia como la región se desvía de lo establecido por ICH; por ejemplo, en cuanto a especificaciones de sometimiento de IPS y ICSR relacionadas al formato y los plazos. Además, se observa las discrepancias entre los mismos países en cuanto a los requisitos de Planes de Gestión de Riesgos (PGR), búsqueda de literatura local, detección de señales, entre otros (33).

Por otro lado, se debe considerar que para el cumplimiento de algunas regulaciones de farmacovigilancia es necesario que las compañías farmacéuticas recopilen algunos tipos de situaciones especiales; por ejemplo, los usos no aprobados de un medicamento que no aportan información sobre la seguridad de este como tal y generan mayor carga de trabajo en el procesamiento de reportes, reduciendo el tiempo destinado a otras actividades de farmacovigilancia que son más relevantes.

Un aspecto a destacar es que algunas regulaciones de farmacovigilancia como la de Guatemala, Costa Rica, Cuba, El Salvador, Panamá y Nicaragua establecen la información mínima a recolectar para que un EA o situación especial sea reportado. En el caso de Nicaragua y Panamá, los datos a suministrar para un reporte son excesivos y poco realistas, lo que puede contribuir a la infranotificación. Lo anterior se debe a que los notificadores o la industria farmacéutica pueden no tener conocimiento de todos los datos o información del caso y considerarlo como no reportable, perdiendo información de seguridad muy valiosa sobre el uso de medicamentos capaz de enriquecer bases de datos.

Con respecto a la notificación expedita y periódica de reporte de casos de seguridad a las ARs de los países investigados, se utilizan mecanismos de sometimiento obsoletos. Tanto Panamá como Costa Rica (sólo en caso de que la notificación no se realice por medio de Noti-FACEDRA, lo cual es permitido a partir de junio del presente año) exigen el sometimiento de reportes expeditos en forma física, mientras que Panamá, Cuba, Jamaica y El Salvador en sus regulaciones definen que el sometimiento de los IPS es electrónico porque su presentación es mediante un CD; sin embargo, eso implica un sometimiento en forma física. Por lo anterior, los sometimientos de esa manera son poco amigables con el ambiente y traen consigo retos logísticos. Además, esto causa que las industrias deban realizar más trabajo de lo necesario, porque conlleva a que este proceso se realice también de forma electrónica mediante el envío por correo electrónico para cumplir con plazos establecidos, ya que el envío físico puede sufrir atrasos en llegar a las ARs.

Por otra parte, el cumplimiento de las regulaciones locales es un proceso complicado para la industria farmacéutica multinacional y los sistemas de farmacovigilancia de los países de la región lo dificultan aún más. Algunos tienen sitios web oficiales muy poco robustos, en muchas ocasiones se encuentran desordenados y no contienen las regulaciones aplicables o no dejan claro cuál es la regulación más reciente; además, estas no se encuentran fácilmente en internet o simplemente se desconoce si están aún vigentes.

La industria farmacéutica multinacional desarrolla farmacovigilancia global y también local efectuando las adaptaciones necesarias, debido a que la armonización completa en las actividades post-comercialización no puede ser garantizada o posible, ya que los países de una región en particular difieren en sus sistemas de salud, en las prácticas de gestión de pacientes y en su cultura (70).

Como es necesario realizar adaptaciones a nivel local para cumplir a cabalidad con las diferentes regulaciones, surge la necesidad de contar con POEs, ya que este tipo de procedimientos facilitan, agilizan, organizan y orientan el manejo de la farmacovigilancia en una región tan diversa a nivel regulatorio como lo es CAMCAR. Adicional a ello, permiten estandarizar y plasmar cómo se van a realizar los procedimientos y especifica cómo manejar las desviaciones.

Por otro lado, la existencia de POEs traen beneficios a la compañía farmacéutica ante el ingreso de personal al departamento de PS, ya que el conocer y manejar ampliamente todo lo estipulado las regulaciones a cumplir en CAMCAR toma tiempo, por lo que, los POEs van a facilitar el acceso a la información más relevante y la familiarización con las actividades a llevar a cabo.

Es importante tener en cuenta que para cumplir ciertos procedimientos requeridos se debe ser muy meticuloso y detallista, por esa razón los formularios anexos a los POEs han permitido detallar ampliamente cómo ejecutar procesos particulares y ser una guía lo suficientemente clara, evitando pérdidas de tiempo y deficiencias en el desempeño del personal responsable.

Tanto los POEs como los formularios anexos son documentos que demuestran cómo se realizan las actividades y procedimientos en la compañía y que, a su vez, cumplen con las políticas globales y locales. Además, establecen la forma única en la que deben ejecutarse los procedimientos, lo cual permite una estandarización de ellos dejando a la compañía preparada ante futuras auditorías e inspecciones.

Aunque las industrias han encontrado maneras de remediar la difícil situación de la región de Centroamérica y Caribe, no se puede dejar de lado que no es la situación ideal. Como se menciona en el libro titulado "*Elementos Básicos de Farmacovigilancia*" que "La farmacovigilancia es un esfuerzo global". Si bien el cierto, es responsabilidad de las industrias farmacéuticas velar por la seguridad de sus medicamentos, también les corresponde a las ARs hacer lo posible para que esta tarea se pueda llevar a cabo de la manera más eficiente (71).

7. Conclusiones

Se concluye que, con el paso de los años, los sistemas de farmacovigilancia de la región de Centroamérica y el Caribe han tenido un evidente crecimiento, ya que se han ido desarrollando. Actualmente, se encuentran en constante cambio; sin embargo, sus regulaciones no siguen lo establecido por estándares internacionales y se desvían de ellos.

Por otro lado, las Autoridades Regulatorias de los países pertenecientes a la región CAMCAR deben mejorar la accesibilidad a sus normativas y regulaciones, con el fin de que las industrias farmacéuticas puedan obtenerlas fácilmente y cumplirlas a cabalidad.

Algunas naciones de CAMCAR poseen regulaciones desactualizadas, poco específicas o carecen de ellas, por lo que deben tomar acciones en su desarrollo y actualización, así como en la delimitación y especificación de aspectos.

A pesar de que las compañías farmacéuticas multinacionales cuentan con POEs globales, requieren desarrollar POEs locales para lograr contemplar las desviaciones existentes en algunos procesos y/o requisitos entre los países y las políticas o procesos globales. Aunado a esto, los POEs incrementan el rendimiento de las actividades y procedimientos a llevar a cabo, ya que los detallan de tal manera que facilitan la comprensión y ejecución de los mismos, así como la posibilidad de auditar procesos

8. Recomendaciones

Una sugerencia es evaluar la comprensión y entendimiento de los POEs realizados por personal ajeno al departamento de PS, para identificar ambigüedades y mejorar su redacción en caso de ser necesario. Lo anterior, permitirá asegurar que puede ser comprendido por cualquier persona que desconozca completamente sobre los procedimientos detallados, logrando una buena ejecución de las actividades, aun cuando sean realizadas por personal nuevo en el departamento.

Se recomienda para el departamento de PS hacer revisiones periódicas de las regulaciones de farmacovigilancia de los países de CAMCAR, con el objetivo de hacer las actualizaciones necesarias a los POEs y formularios elaborados. Además, continuar con el desarrollo de POEs locales para los procesos que no fueron abarcados durante este semestre.

Por otro lado, es importante realizar la automatización de algunos procesos que son muy manuales y repetitivos, esto para optimizar el tiempo disponible e invertirlo en otros procedimientos del departamento de PS que requieren mayor dedicación.

9. Referencias bibliográficas

- (1) Alcance [Internet]. Real Academia Española. Available from: <https://dle.rae.es/?id=1bs6lNR>
- (2) Calidad y regulación [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=1267&Itemid=1179&lang=es
- (3) Normas y Procedimientos de Trabajo del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. [Internet]. Ministerio de Salud Pública; Available from: http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/normas_procedimientos2006.pdf
- (4) Edwards J, Wolfe S. Compliance: A review. Journal of Financial Regulation and Compliance [Internet]. 2005;13(1):48–59. Available from: <https://www.emeraldinsight.com/doi/abs/10.1108/13581980510622018>
- (5) Reconciliation [Internet]. Legal Dictionary. 2015. Available from: <https://legaldictionary.net/reconciliation/>
- (6) Uppsala Monitoring Centre. Farmacovigilancia. Hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos. 1st ed. Herrera Comoglio R, Alesso L, editors. Raquel Herrera Comoglio Ediciones; 2019.
- (7) Sistema de Notificación y Aprendizaje de Errores de Medicación [Internet]. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Available from: <http://www.ismp-espana.org/estaticos/view/19>
- (8) The Importance of Pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. [Internet]. World Health Organization; 2002. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf?ua=1>
- (9) Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Organización Panamericana de la Salud; 2010. p. 2, 5, 11, 14. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=documentos-8499&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&Itemid=270&lang=es

- (10) Periodic safety update reports (PSURs) [Internet]. European Medicines Agency. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs>
- (11) ICH Expert Working Group. Quality Risk Management [Internet]. 2005. Available from: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf
- (12) Reacciones adversas a medicamentos [Internet]. Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud. 2004. Available from: <https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html#Js5422s.4.4>
- (13) Madurga M, Jiménez G. Señales en farmacovigilancia [Internet]. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/Consulta-publica-senales-en-farmacovigilancia.pdf>
- (14) Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Organización Panamericana de la Salud; 2010. p. 2, 5, 11, 14. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=documentos-8499&alias=33513-buenas-practicas-farmacovigilancia-americas-2010-513&Itemid=270&lang=es
- (15) Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) [Internet]. EMA; 2012. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-vi-management-reporting-adverse-reactions_en-1.pdf
- (16) Mammi M, Citraro R, Torcasio G, Cusato G, Palleria C, Donato di Paola E. Pharmacovigilance in pharmaceutical companies: An overview. J Pharmacol Pharmacother [Internet]. 2013 Diciembre;4(1):S33–S37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853665/>
- (17) Olalla R, Tercero JM. Uso compasivo de medicamentos. Marco legal, tramitación y suministro. Offarm [Internet]. 2007 Setiembre;26(8):94–7. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-uso-compasivo-medicamentos-13109818>

- (18) Our company [Internet]. Our company-AstraZeneca. 2019. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/our-company.html>
- (19) Saretto R. Welcome to AstraZeneca. 2019.
- (20) Baldi Castro JJ. Responsabilidades de MC Patient Safety AZ CAMCAR. 2019.
- (21) Waller P, Harrison-Woolrych M. An Introduction to Pharmacovigilance [Internet]. 2nd ed. John Wiley & Sons; 2017. 190 p. Disponible en: https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=DtEcDgAAQBAJ&oi=fnd&p=PP9&dq=pharmacovigilance+definicion&ots=JQUnj_ywx&sig=jomjoDo-UTvp6bi14GhhoTQo4X4#v=onepage&q=pharmacovigilance%20definicion&f=false
- (22) Rohilla A, Singh N, Kumar V, Kumar M, Dahiya A, Kushnoor A. Pharmacovigilance: Needs and Objectives. 2012;2(4):5
- (23) Banahan BF. Chapter 9. Medication Safety and Pharmacovigilance. In: Yang Y, West-Strum D, editors. Understanding Pharmacoepidemiology [Internet]. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011 [citado 2019 Abril 14]. Disponible en: accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=57221813
- (24) Uppsala Monitoring Centre. Making Medicines Safer [Internet]. Uppsala, Sweden: Vajer; 2018 [citado 2019 Febrero 14]. p. 16 Disponible en: https://www.who-umc.org/media/164267/umc_making
- (25) UMC | Our Story [Internet]. [citado 2019 Febrero 14]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/about-us/our-story/>
- (26) Prozzi GR. El retiro del rofecoxib: Una historia para reflexionar. Rev Arg Anest. 2004;5(62):327–8.
- (27) Mann RD, Andrews EB. Pharmacovigilance. 2nd ed. Wiley; 2006.
- (28) Madurga M, Jiménez G. Señales en farmacovigilancia [Internet]. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/Consulta-publica-senales-en-farmacovigilancia.pdf>
- (29) Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Organización Panamericana de la Salud; 2010. p. 2, 5, 11, 14. Available from:

https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=documentos-8499&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&Itemid=270&lang=es

- (30) Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos. Sistema de notificación para el público en general. Organización Mundial de la Salud; 2012. p. 2.
- (31) Papale RM, Schiaffino S, García Darderes MG. Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Ediciones Farmacológicas; 2018.
- (32) Hoffman E, Fouretier A, Vergue C, Bertram D. Pharmacovigilance Regulatory Requirement in Latin America. Pharm Med. 2012;3(26):153–64.
- (33) Perroni AL, Bastos Grunthal F, Pereira F, Coelho I, Pizani K, Martins Abreu L, et al. Diferenças entre os requerimentos regulatórios de Farmacovigilância na América Latina. SINDUSFARMA; 2019.
- (34) Who we are [Internet]. CARICOM Caribbean Community. Available from: <https://caricom.org/about-caricom/who-we-are/>
- (35) VigiCarib [Internet]. [citado 14 de abril de 2019]. Disponible en: <http://carpha.org/What-We-Do/Caribbean-Regulatory-System/VigiCarib>
- (36) UMC | WHO Programme Members [Internet]. [citado 13 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/members/who-programme-members/>
- (37) Presidente de la república, Ministra de Salud. Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. 35244-S. Available from: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=80995&nValor3=103117&strTipM=TC
- (38) Sistema de gestión de la calidad en el laboratorio (LQMS). Organización Mundial de la Salud; 2016. p. 187. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252631/9789243548272-spa.pdf;jsessionid=55E12A417BB1448573A9B6D91701DA73?sequence=1>
- (39) Inspecciones de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Guía para la Industria Farmacéutica. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; 2016. p. 7. Available from:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/inspecciones-buenas-practicas-FVG-guia-industria.pdf>

- (40) Our science [Internet]. Our science - AstraZeneca. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/our-science.html>
- (41) Pharmacovigilance: post-authorisation [Internet]. European Medicines Agency. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation>
- (42) Jeetu G, Anusha G. Pharmacovigilance: A Worldwide Master Key for Drug Safety Monitoring. J Young Pharm [Internet]. 2010 Jul;3(2):315–20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2964775/>
- (43) Sheets R. Chapter 9 - Audits and Regulatory Compliance Inspections. In: Fundamentals of Biologicals Regulation Vaccines and Biotechnology Medicines [Internet]. 2018. p. 129–43. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/science/article/pii/B9780128092903000092/>
- (44) Directrices de Farmacovigilancia para las Empresas Responsables del Registro Sanitario de un Medicamento o Producto Biológico y Afines, Guatemala. 2010.
- (45) Centro Coordinador Nacional de Farmacovigilancia, Guatemala. Normativa 61-2009 agosto, 2009.
- (46) Programa Nacional de Farmacovigilancia de Guatemala. Normativa 19-2009.
- (47) Notificación de sospecha de reacción adversa a medicamento Industria farmacéutica, Costa Rica.
- (48) Guía de Presentación de Informes Periódicos de Seguridad (IPS) para la Industria Farmacéutica, Costa Rica. 2018.
- (49) Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de Costa Rica. N° 39417-S Enero, 2016.
- (50) Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Costa Rica. No 35244-S May 22, 2009.
- (51) Requisitos para la Comunicación Expedita y Periódica de Reacciones, Eventos Adversos, Intoxicaciones, Defectos de Calidad y Actividad Fraudulenta

Relacionada con Medicamentos durante la Comercialización, Cuba. Regulación M 78-15 Mar 14, 2019.

- (52) Requisitos para la Presentación de Informes Periódicos de Seguridad de Medicamentos, Cuba. Regulación M 76-15 Mar 20, 2019.
- (53) Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica. Medicamentos de Uso Humano, Cuba. Regulación M81-15.
- (54) Perfil Farmacéutico Nacional, República Dominicana. 2012.
- (55) Reglamento de Medicamentos, República Dominicana. Decreto 246-06 Abril, 2019.
- (56) Reglamento Técnico del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, República Dominicana. Enero, 2019.
- (57) Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana, Panamá. Decreto Ejecutivo N°95 May 14, 2019.
- (58) Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana, Panamá. Decreto Ejecutivo N°40 Feb 13, 2019.
- (59) Participación de los fabricantes nacionales y extranjeros y las agencias distribuidoras de medicamentos en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, Panamá. Decreto Ejecutivo N° 147 Mar 11, 2010.
- (60) Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana, Panamá. Decreto Ejecutivo 178 Jul 13, 2001.
- (61) The Food and Drugs Act, Jamaica. Mar 3, 1975.
- (62) Guía para la Detección y Notificación de Sospecha de RAM-ESAVI-PRM, El Salvador.
- (63) Guía de Elaboración y Presentación de Planes de Gestión de Riesgo (PGR) de Medicamentos, El Salvador.
- (64) Guía de Llenado de Hoja de Reporte de RAM-ESAVI-PRM en Línea (E-Reporting) por Profesionales de la Salud, El Salvador.
- (65) Guía para la Elaboración de Informes Periódicos de Seguridad (IPS/PBRER), El Salvador.
- (66) Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso Humano. Farmacovigilancia, El Salvador. RTS 11.02.02:1 6, 2016.

- (67) “Norma de Farmacovigilancia” y Guía para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas Asociadas a Medicamentos, Nicaragua. Normativa 063 Nov, 2017
- (68) Food and Drugs Act, Trinidad & Tobago. Diciembre, 2007.
- (69) Reglamento para el Control Sanitario de Establecimientos, Productos Farmacéuticos y otros de Interés Sanitario, Honduras. Sect. Capítulo X, Proyecto de Ley Abril, 2019.
- (70) Pitts P. 21st century pharmacovigilance: efforts, roles, and responsibilities. The Lancet. 2016 Nov;17(11):e486–92.
- (71) Calderón Díaz T, Hall Ramírez V, Brealey Gómez K. Elementos Básicos de Farmacovigilancia. Centroamérica y Caribe. Universidad de Costa Rica & Roche; 2016.