

REGLAMENTO DE EJECUCIÓN (UE) N° 520/2012 DE LA COMISIÓN

de 19 de junio de 2012

sobre la realización de las actividades de farmacovigilancia previstas en el Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo y en la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Visto el Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos ⁽¹⁾, y, en particular, su artículo 87, apartado 2 *bis*,

Vista la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano ⁽²⁾, y, en particular, su artículo 108,

Considerando lo siguiente:

- (1) Mediante el Reglamento (UE) n° 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, el Reglamento (CE) n° 726/2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, y el Reglamento (CE) n° 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada ⁽³⁾, se mejoró y racionalizó la supervisión de la seguridad de los medicamentos comercializados en la Unión. La Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, introdujo disposiciones similares para modificar, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano ⁽⁴⁾.
- (2) Las actividades de farmacovigilancia cubren la gestión de todo el ciclo de vida de los medicamentos de uso humano en lo relativo a la seguridad.
- (3) El Reglamento (UE) n° 1235/2010 y la Directiva 2010/84/UE introdujeron el concepto de archivo maestro del sistema de farmacovigilancia. Para reflejar con exactitud el sistema de farmacovigilancia utilizado por el titular de la autorización de comercialización, el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia debe contener infor-

mación y documentos clave sobre todos los aspectos de las actividades de farmacovigilancia, incluidas las tareas que se han subcontratado. Debe contribuir a la planificación y realización adecuadas de auditorías por el titular de la autorización de comercialización y a la supervisión de las actividades de farmacovigilancia por la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia, al tiempo que permite a las autoridades nacionales competentes comprobar si todos los aspectos del sistema son conformes.

- (4) La información del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia ha de guardarse de modo que refleje las modificaciones que se le han aportado, y estar a disposición y ser fácilmente accesible para su inspección por las autoridades nacionales competentes.
- (5) Los sistemas de calidad deben formar parte integrante del sistema de farmacovigilancia. Entre los requisitos mínimos del sistema de calidad para la realización de actividades de farmacovigilancia, debe figurar el de que los titulares de una autorización de comercialización, las autoridades nacionales competentes y la Agencia Europea de Medicamentos («la Agencia») establezcan un sistema de calidad adecuado y eficaz, que atribuya los recursos necesarios a las actividades de farmacovigilancia, verifique eficazmente la conformidad y documente de modo exacto y adecuado todas las medidas adoptadas. También debe garantizarse que los titulares de la autorización de comercialización, las autoridades nacionales competentes y la Agencia dispongan de suficiente personal competente y debidamente cualificado y formado.
- (6) Mediante el seguimiento de un sistema de calidad bien definido se garantiza que todas las actividades de farmacovigilancia se lleven a cabo de manera que permitan alcanzar los resultados o los objetivos de calidad deseados para el desempeño de las tareas de farmacovigilancia.
- (7) Como parte de su sistema de calidad, las autoridades nacionales competentes y la Agencia deben establecer puntos de contacto para facilitar la comunicación entre sí y con la Comisión, los titulares de autorizaciones de comercialización y las personas que notifican la información sobre los riesgos de los medicamentos de conformidad con el artículo 101, apartado 1, segundo párrafo, de la Directiva 2001/83/CE.
- (8) Si los titulares de una autorización de comercialización, las autoridades nacionales competentes y la Agencia recurren a indicadores de rendimiento para la supervisión del buen funcionamiento de las actividades de farmacovigilancia, dichos indicadores deben documentarse.

⁽¹⁾ DO L 136 de 30.4.2004, p. 1.

⁽²⁾ DO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

⁽³⁾ DO L 348 de 31.12.2010, p. 1.

⁽⁴⁾ DO L 348 de 31.12.2010, p. 74.

- (9) Las actividades de farmacovigilancia se apoyan cada vez más en el seguimiento periódico de grandes bases de datos, como Eudravigilance. Si bien Eudravigilance se considera una fuente primordial de información sobre farmacovigilancia, también deben tenerse en cuenta otras fuentes de información al respecto.
- (10) Los titulares de una autorización de comercialización, las autoridades nacionales competentes y la Agencia deben controlar de forma permanente los datos de Eudravigilance para determinar si existen riesgos nuevos, si se han modificado y si tienen repercusiones en la relación beneficio-riesgo del medicamento. Deben validar y confirmar las señales, según proceda, basándose en el examen de informes de seguridad de casos individuales, de los datos agregados de los sistemas o estudios de vigilancia activa y de la información procedente de publicaciones u otras fuentes de datos. Por consiguiente, es necesario establecer requisitos comunes para la detección de señales, aclarar las respectivas funciones de seguimiento de los titulares de una autorización de comercialización, las autoridades nacionales competentes y la Agencia, dejar claro cómo se validan y confirman las señales, según proceda, y especificar el proceso global de su gestión.
- (11) Como principio general, la detección de señales debe seguir una metodología reconocida, que puede variar en función del tipo de medicamento al que está destinada.
- (12) La utilización de terminología, formatos y normas aceptados internacionalmente en la realización de actividades de farmacovigilancia facilita la interoperabilidad de los sistemas y evita duplicar la codificación de una misma información. Asimismo, facilita el intercambio de información entre las autoridades reguladoras a escala internacional.
- (13) Para simplificar la notificación de sospechas de reacciones adversas, el titular de la autorización de comercialización y los Estados miembros deben notificarlas únicamente a la base de datos Eudravigilance. Eudravigilance debe estar equipada para transmitir de inmediato a los Estados miembros en cuyo territorio se haya producido la reacción las notificaciones de sospechas de reacciones adversas que haya recibido de los titulares de una autorización de comercialización. Por consiguiente, es necesario establecer un formato electrónico común de transmisión de informes de sospechas de reacciones adversas por los titulares de autorizaciones de comercialización y los Estados miembros a Eudravigilance.
- (14) El informe periódico actualizado en materia de seguridad es un instrumento importante para seguir la evolución del perfil de seguridad de un medicamento, después de su comercialización en la Unión, y debe contener una (re)evaluación de la relación beneficio-riesgo. Para facilitar su tramitación y evaluación, conviene establecer un formato y unos requisitos de contenido comunes.
- (15) Para todas las nuevas solicitudes de autorización de comercialización se necesitan planes de gestión de riesgos. Debe describirse detalladamente el sistema de gestión de riesgos que utiliza el titular de la autorización de comercialización. Para facilitar la elaboración de planes de gestión de riesgos y su evaluación por las autoridades competentes, conviene establecer un formato y unos requisitos de contenido comunes.
- (16) Para el caso en que las autoridades competentes tengan dudas sobre la seguridad de un medicamento, deben estar facultadas para obligar a los titulares de la autorización de comercialización a realizar estudios de seguridad posteriores a la autorización. Antes de realizar tales estudios, el titular de la autorización de comercialización debe presentar un proyecto de protocolo. Además, el titular de la autorización de comercialización debe proporcionar, en la fase adecuada, un resumen del estudio y un informe final. Conviene establecer un formato común para el protocolo, el resumen y el informe final que facilite su aprobación y supervisión por el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia o las autoridades competentes, en caso de estudios que se lleven a cabo en un solo Estado miembro que lo solicite de conformidad con el artículo 22 *bis* de la Directiva 2001/83/CE.
- (17) El presente Reglamento debe aplicarse sin perjuicio de la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos ⁽¹⁾, y del Reglamento (CE) n° 45/2001 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2000, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales por las instituciones y los organismos comunitarios y a la libre circulación de estos datos ⁽²⁾. En todas las actividades de farmacovigilancia debe garantizarse de modo pleno y efectivo el derecho fundamental a la protección de los datos personales. La salvaguardia de la salud pública es un objetivo importante de interés público, por lo que el tratamiento de datos personales identificables debe justificarse únicamente en caso necesario y si las partes implicadas evalúan esta necesidad en cada fase del proceso de farmacovigilancia. Las autoridades nacionales competentes y los titulares de una autorización de comercialización pueden utilizar seudónimos, cuando proceda, en sustitución de datos personales identificables.
- (18) Las medidas previstas en la presente Decisión se ajustan al dictamen del Comité permanente de medicamentos de uso humano.

⁽¹⁾ DO L 281 de 23.11.1995, p. 31.

⁽²⁾ DO L 8 de 12.1.2001, p. 1.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

CAPÍTULO I

Archivo maestro del sistema de farmacovigilancia

Artículo 1

Estructura del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia

1. La información contenida en el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia será exacta y reflejará el sistema de farmacovigilancia vigente.

2. El titular de la autorización de comercialización podrá, en su caso, utilizar diversos sistemas de farmacovigilancia para distintas categorías de medicamentos. Cada sistema estará descrito en su propio archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.

Todos los medicamentos para los que el titular ha obtenido una autorización de comercialización de conformidad con la Directiva 2001/83/CE o con el Reglamento (CE) n° 726/2004 serán objeto de un archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.

Artículo 2

Contenido del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia

El archivo maestro del sistema de farmacovigilancia contendrá, como mínimo, todos los elementos siguientes:

- 1) La siguiente información relativa a la persona cualificada responsable de farmacovigilancia:
 - a) descripción de las responsabilidades que demuestre que esta persona tiene la autoridad suficiente en el sistema de farmacovigilancia para promover, mantener y mejorar el cumplimiento de las tareas y responsabilidades inherentes al mismo;
 - b) su currículum vitae sucinto, con prueba del registro en Eudravigilance;
 - c) sus datos de contacto;
 - d) detalles de cómo se procederá en su ausencia;
 - e) descripción de sus responsabilidades cuando haya sido nombrada a nivel nacional de conformidad con el artículo 104, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE, con inclusión de sus datos de contacto.
- 2) Descripción de la estructura organizativa del titular de la autorización de comercialización, con indicación de los emplazamientos en los que realiza las siguientes actividades de farmacovigilancia: recepción de informes de seguridad de casos individuales, evaluación, introducción de casos en la base de datos de seguridad, elaboración del informe periódico actualizado en materia de seguridad, detección y análisis de señales, manejo del plan de gestión de riesgos, gestión de

los estudios previos y posteriores a la autorización y gestión de las modificaciones de seguridad de los términos de una autorización de comercialización.

- 3) Descripción de la ubicación, la funcionalidad y la responsabilidad operativa de los sistemas informáticos y las bases de datos que se utilizan para recabar, cotejar, registrar y comunicar información de seguridad, y evaluación de su aptitud para tal fin.
- 4) Descripción del tratamiento y el registro de los datos, así como del proceso utilizado para cada una de las siguientes actividades de farmacovigilancia:
 - a) seguimiento continuado de la relación beneficio-riesgo del medicamento, resultado de tal seguimiento y proceso de toma de decisiones para adoptar las medidas adecuadas;
 - b) operación de los sistemas de gestión de riesgos y seguimiento de los resultados de las medidas de minimización de riesgos;
 - c) recogida, evaluación y comunicación de los informes de seguridad de casos individuales;
 - d) elaboración y presentación del informe periódico actualizado en materia de seguridad;
 - e) procedimientos para comunicar problemas de seguridad y modificaciones, en materia de seguridad, del resumen de características del producto y del prospecto a los profesionales de la salud y al público en general.
- 5) Descripción del sistema de calidad para la realización de las actividades de farmacovigilancia, con todos los elementos siguientes:
 - a) descripción de la gestión de los recursos humanos a la que se hace referencia en el artículo 10, con los siguientes elementos: descripción de la estructura organizativa para la ejecución de las actividades de farmacovigilancia, con indicación de la ubicación del registro de las cualificaciones del personal; resumen del sistema de formación, con indicación de la ubicación de los expedientes de formación, e instrucciones sobre procesos críticos;
 - b) una descripción del sistema de gestión del registro al que hace referencia el artículo 12, con la localización de los documentos utilizados para las actividades de farmacovigilancia;
 - c) descripción del sistema de supervisión del funcionamiento del sistema de farmacovigilancia y del cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 11.
- 6) Cuando proceda, descripción de las actividades o servicios que el titular de la autorización de comercialización ha subcontratado de conformidad con el artículo 6, apartado 1.

Artículo 3

Contenido del anexo del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia

El archivo maestro del sistema de farmacovigilancia tendrá un anexo con los siguientes documentos:

- 1) una lista de los medicamentos que contiene el archivo maestro, con indicación del nombre del medicamento, la denominación común internacional (DCI) de sus principios activos y los Estados miembros para los cuales es válida la autorización;
- 2) una lista de las políticas y los procedimientos escritos para cumplir lo dispuesto en el artículo 11, apartado 1;
- 3) la lista de los subcontratos a que se refiere el artículo 6, apartado 2;
- 4) una lista de las funciones que la persona cualificada responsable de farmacovigilancia ha delegado;
- 5) una lista de todas las auditorías previstas y realizadas;
- 6) en su caso, una lista de los indicadores de rendimiento a los que se hace referencia en el artículo 9;
- 7) en su caso, una lista de otros archivos maestros del sistema de farmacovigilancia del mismo titular de la autorización de comercialización;
- 8) un registro que contenga la información a que se refiere el artículo 5, apartado 4.

Artículo 4

Mantenimiento

1. El titular de la autorización de comercialización mantendrá actualizado el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia y, si es preciso, lo modificará para tener en cuenta la experiencia adquirida, los progresos técnicos y científicos y las modificaciones de la Directiva 2001/83/CE y del Reglamento (CE) n° 726/2004.
2. Se controlarán las versiones del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia y su anexo, y se indicará la fecha de su última revisión por el titular de la autorización de comercialización.
3. Todo desvío de los procedimientos de farmacovigilancia, su repercusión y su gestión se documentará en el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia hasta que quede resuelto.
4. Sin perjuicio de los requisitos establecidos en el Reglamento (CE) n° 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios⁽¹⁾, el titular de la autorización de comercialización notificará inmediata-

mente a la Agencia cualquier cambio de ubicación del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia o de la información de contacto y el nombre de la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia. La Agencia actualizará en consecuencia la base de datos Eudravigilance a la que hace referencia el artículo 24, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 726/2004 y, en caso necesario, el portal web a que hace referencia el artículo 26, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 726/2004.

Artículo 5

Formato de los documentos del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia

1. Los documentos del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia serán completos y legibles. Si procede, podrá facilitarse información en forma de gráficos o diagramas de flujo. Todos los documentos estarán indexados y archivados de modo que puedan consultarse de manera exacta y sencilla durante todo el período de conservación.
2. La información y la documentación del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia podrán presentarse en módulos, según el sistema detallado en las directrices sobre buenas prácticas en materia de farmacovigilancia.
3. El archivo maestro del sistema de farmacovigilancia podrá almacenarse en formato electrónico siempre que el soporte de almacenamiento se mantenga legible a largo plazo y que pueda presentarse un ejemplar impreso claramente organizado para auditorías e inspecciones.
4. El titular de la autorización de comercialización consignará en el registro al que hace referencia el artículo 3, apartado 8, cualquier alteración del contenido del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia realizada en los últimos cinco años, excepto la información a la que se refieren el artículo 2, apartado 1, letras b) a e), y el artículo 3. El titular de la autorización de comercialización consignará en el registro la fecha, la persona responsable de la modificación y, en su caso, el motivo de la misma.

Artículo 6

Subcontratación

1. El titular de la autorización de comercialización podrá subcontratar a terceros determinadas actividades del sistema de farmacovigilancia. No obstante, conservará la plena responsabilidad de que el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia sea completo y exacto.
2. El titular de la autorización de comercialización elaborará una lista de los subcontratos que tenga con las terceras partes a las que se refiere el apartado 1, con indicación de los medicamentos y los territorios en cuestión.

Artículo 7

Disponibilidad y ubicación del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia

1. El archivo maestro del sistema de farmacovigilancia estará ubicado en el lugar de la Unión en el que el titular de la

⁽¹⁾ DO L 334 de 24.11.2008, p. 7.

autorización de comercialización realiza sus principales actividades de farmacovigilancia, o bien en el lugar de la Unión en que trabaja la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia.

2. El titular de la autorización de comercialización se cerciorará de que la persona cualificada responsable de farmacovigilancia tenga acceso permanente al archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.

3. El archivo maestro del sistema de farmacovigilancia estará permanente e inmediatamente disponible para inspección en el lugar donde se conserva.

Cuando el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia sea electrónico, de conformidad con el artículo 5, apartado 3, a efectos del presente artículo será suficiente con que los datos almacenados en formato electrónico estén directamente disponibles en el lugar donde se conserva.

4. A efectos del artículo 23, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE, la autoridad nacional competente puede limitar su petición a partes específicas o módulos del archivo maestro, y el titular de la autorización de comercialización asumirá los costes de la presentación de la copia del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.

5. La autoridad nacional competente y la Agencia podrán solicitar al titular de la autorización de comercialización que presente a intervalos regulares una copia del registro al que se refiere el artículo 3, apartado 8.

CAPÍTULO II

Requisitos mínimos de los sistemas de calidad para la realización de actividades de farmacovigilancia

Sección 1

Disposiciones generales

Artículo 8

Sistema de calidad

1. Los titulares de una autorización de comercialización, las autoridades nacionales competentes y la Agencia establecerán y utilizarán un sistema de calidad adecuado y eficaz para realizar sus actividades de farmacovigilancia.

2. El sistema de calidad incluirá la estructura organizativa, las responsabilidades, los procedimientos, los procesos y los recursos, así como la gestión apropiada de los recursos, de la conformidad y del registro.

3. El sistema de calidad se basará en todas las actividades siguientes:

- planificación de la calidad: creación de estructuras y planificación integrada y coherente de los procesos;
- cumplimiento de la calidad: ejecución de tareas y responsabilidades de conformidad con los requisitos de calidad;
- control y garantía de calidad: seguimiento y evaluación de la eficacia de estructuras y procesos, en su establecimiento y en su realización;

d) mejora de la calidad: rectificación y mejora de estructuras y procesos, en caso necesario.

4. Todos los elementos, requisitos y disposiciones adoptadas para el sistema de calidad deberán documentarse de manera sistemática y ordenada en forma de políticas y procedimientos escritos, como planes, manuales y registros de calidad.

5. Todas las personas implicadas en los procedimientos y procesos de los sistemas de calidad establecidos por las autoridades nacionales competentes y la Agencia para la realización de actividades de farmacovigilancia serán responsables del buen funcionamiento de los sistemas de calidad, y garantizarán un enfoque sistemático de búsqueda de la calidad y de aplicación y mantenimiento de dichos sistemas.

Artículo 9

Indicadores de rendimiento

1. El titular de la autorización de comercialización, las autoridades nacionales competentes y la Agencia podrán recurrir a indicadores de rendimiento para la supervisión continua del buen funcionamiento de las actividades de farmacovigilancia.

2. La Agencia podrá publicar una lista de indicadores de rendimiento a partir de una recomendación del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia.

Sección 2

Requisitos mínimos de los sistemas de calidad para la realización de actividades de farmacovigilancia por los titulares de una autorización de comercialización

Artículo 10

Gestión de los recursos humanos

1. El titular de la autorización de comercialización dispondrá de suficiente personal competente y debidamente cualificado y formado para realizar actividades de farmacovigilancia.

A efectos del párrafo primero, el titular de la autorización de comercialización se cerciorará de que la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia ha adquirido conocimientos teóricos y prácticos adecuados para la realización de actividades de farmacovigilancia. Si la persona cualificada no tiene la formación básica de médico establecida en el artículo 24 de la Directiva 2005/36/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 7 de septiembre de 2005, relativa al reconocimiento de cualificaciones profesionales⁽¹⁾, el titular de la autorización se cerciorará de que la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia esté asistida por una persona de formación médica. Dicha asistencia se documentará debidamente.

2. Estarán definidas en descripciones de puestos las tareas del personal directivo y de supervisión, incluido el personal cualificado responsable de la farmacovigilancia. Las relaciones jerárquicas se definirán en un organigrama. El titular de la autorización de comercialización velará por que la persona cualificada

⁽¹⁾ DO L 255 de 30.9.2005, p. 22.

responsable de farmacovigilancia tenga la autoridad suficiente para influir en el rendimiento del sistema de calidad y de las actividades de farmacovigilancia del titular.

3. Todo el personal que realice actividades de farmacovigilancia recibirá formación inicial y continua sobre su función y sus responsabilidades. El titular de la autorización de comercialización guardará los planes de formación y los registros para documentar, mantener y desarrollar las competencias del personal, y los pondrá a disposición para auditoría o inspección.

4. El titular de la autorización de comercialización facilitará las debidas instrucciones sobre los procesos (incluidos los planes para la continuidad de las actividades) para hacer frente a situaciones de urgencia.

Artículo 11

Gestión del cumplimiento

1. Se establecerán procesos y procedimientos específicos para el sistema de calidad que garanticen:

- a) que el titular de la autorización de comercialización supervisa continuamente los datos de farmacovigilancia, tiene en cuenta opciones para reducir el riesgo y prevenirlo y toma las medidas apropiadas;
- b) que el titular de la autorización de comercialización evalúa científicamente toda la información sobre los riesgos de los medicamentos, tal como se contempla en el artículo 101, apartado 1, segundo párrafo, de la Directiva 2001/83/CE;
- c) que los datos exactos y verificables sobre reacciones adversas graves y no graves se introducen en Eudravigilance en los plazos establecidos en el artículo 107, apartado 3, párrafos primero y segundo, de la Directiva 2001/83/CE;
- d) la calidad, integridad y exhaustividad de la información presentada sobre los riesgos de los medicamentos, incluidos los procesos destinados a evitar duplicidades y a validar las señales de conformidad con el artículo 21, apartado 2;
- e) una comunicación eficaz del titular de la autorización de comercialización con las autoridades nacionales competentes y la Agencia, incluida la comunicación relativa a riesgos nuevos o cambios en los riesgos ya conocidos, al archivo maestro del sistema de farmacovigilancia, los sistemas de gestión de riesgos, las medidas de minimización de riesgos, el informe periódico actualizado en materia de seguridad, las acciones correctivas y preventivas, y los estudios posteriores a la autorización;
- f) que el titular de la autorización de comercialización actualiza la información sobre el medicamento según el conocimiento científico del momento, incluidas las evaluaciones y recomendaciones que se hacen públicas en el portal web de la Agencia, cuyas actualizaciones consultará permanentemente el titular de la autorización de comercialización;

g) la comunicación apropiada de la información relevante sobre seguridad por parte del titular de la autorización de comercialización a los profesionales de la salud y a los pacientes.

2. Aunque un titular de autorización de comercialización haya subcontratado determinadas tareas de farmacovigilancia, seguirá siendo responsable de garantizar que se les aplica un sistema de calidad eficaz.

Artículo 12

Gestión y conservación de datos de registro

1. Los titulares de una autorización de comercialización registrarán toda la información sobre farmacovigilancia y velarán por que se maneje y almacene de forma que pueda comunicarse, interpretarse y verificarse adecuadamente.

Crearán un sistema de gestión del registro de todos los documentos utilizados en las actividades de farmacovigilancia, que permita recuperarlos y estudiar las medidas que se han tomado para investigar los problemas de seguridad, el calendario de las investigaciones y cómo y cuándo se tomaron las decisiones al respecto.

Los titulares de una autorización de comercialización establecerán mecanismos que permitan la trazabilidad y el seguimiento de las notificaciones de reacciones adversas.

2. Los titulares de una autorización de comercialización dispondrán que los elementos a los que se refiere el artículo 2 se conserven durante al menos cinco años después de que el titular de la autorización de comercialización haya dado formalmente por finalizado el sistema tal como figura en el archivo maestro.

Los datos de farmacovigilancia y los documentos relativos a cada medicamento autorizado se conservarán todo el tiempo en que el medicamento esté autorizado y, como mínimo, durante diez años después de la expiración de la autorización de comercialización. No obstante, la documentación se conservará durante más tiempo si así lo exige la legislación nacional o de la Unión.

Artículo 13

Auditoría

1. A intervalos regulares se llevarán a cabo auditorías, basadas en criterios de riesgo, del sistema de calidad, para verificar que se ajusta a los requisitos establecidos en los artículos 8, 10, 11 y 12, y determinar su eficacia. Realizarán las auditorías personas sin implicación directa ni responsabilidades en los asuntos o procesos auditados.

2. Cuando sea necesario se adoptarán medidas correctoras, entre las que figurará una auditoría de seguimiento de las deficiencias. Se redactará un informe de cada auditoría inicial y de cada auditoría de seguimiento efectuadas. Los informes de auditoría se remitirán a los responsables de las cuestiones auditadas. Se documentarán las fechas y los resultados de las auditorías iniciales y de las de seguimiento de conformidad con el artículo 104, apartado 2, párrafo segundo, de la Directiva 2001/83/CE.

Sección 3

Requisitos mínimos de los sistemas de calidad para la realización de actividades de farmacovigilancia por las autoridades nacionales competentes y la Agencia*Artículo 14***Gestión de los recursos humanos**

1. Las autoridades nacionales competentes y la Agencia dispondrán de suficiente personal competente y debidamente cualificado y formado para realizar actividades de farmacovigilancia.

Las estructuras organizativas y el reparto de funciones y responsabilidades serán claros y, en la medida de lo necesario, accesibles. Se crearán puntos de contacto.

2. Todo el personal que realice actividades de farmacovigilancia recibirá formación inicial y continua. Las autoridades nacionales competentes y la Agencia guardarán los planes de formación y los registros para documentar, mantener y desarrollar las competencias del personal, y los pondrán a disposición para auditoría.

3. Las autoridades nacionales competentes y la Agencia darán a su personal las debidas instrucciones sobre los procesos (incluidos los planes para la continuidad de las actividades) para hacer frente a situaciones de urgencia.

*Artículo 15***Gestión del cumplimiento**

1. Las autoridades nacionales competentes y la Agencia establecerán procesos y procedimientos específicos para alcanzar los siguientes objetivos:

- a) garantizar la evaluación de la calidad de los datos de farmacovigilancia presentados, incluida su exhaustividad;
- b) garantizar que los datos de farmacovigilancia se evalúan y procesan en los plazos establecidos en la Directiva 2001/83/CE y en el Reglamento (CE) n° 726/2004;
- c) garantizar la independencia en el ejercicio de las actividades de farmacovigilancia;
- d) garantizar una comunicación eficaz entre las diferentes autoridades nacionales competentes, y entre ellas y la Agencia, así como con los pacientes, los profesionales de la salud, los titulares de autorizaciones de comercialización y la población en su conjunto;
- e) garantizar que las autoridades nacionales competentes y la Agencia se notifican, y comunican a la Comisión, su intención de efectuar anuncios relativos a la seguridad de un medicamento autorizado en varios Estados miembros o de un principio activo en el contenido, de conformidad con el artículo 106 bis de la Directiva 2001/83/CE;
- f) realizar inspecciones, incluidas las previas a la autorización.

2. Además de los procedimientos a que se refiere el apartado 1, las autoridades nacionales competentes establecerán procedimientos de recogida y registro de todas las sospechas de reacciones adversas que se produzcan en su territorio.

3. La Agencia establecerá otros procedimientos de seguimiento de las publicaciones médicas, de conformidad con el artículo 27 del Reglamento (CE) n° 726/2004.

*Artículo 16***Gestión y conservación de datos de registro**

1. Las autoridades nacionales competentes y la Agencia registrarán toda la información sobre farmacovigilancia y velarán por que se maneje y almacene de forma que pueda comunicarse, interpretarse y verificarse adecuadamente.

Crearán un sistema de gestión del registro de todos los documentos utilizados en las actividades de farmacovigilancia, que permita recuperarlos y estudiar las medidas que se han tomado para investigar los problemas de seguridad, el calendario de las investigaciones y cómo y cuándo se tomaron las decisiones al respecto.

2. Las autoridades nacionales competentes y la Agencia dispondrán que los documentos esenciales que describen el sistema de farmacovigilancia se conserven durante al menos cinco años después de que se haya dado formalmente por finalizado el sistema.

Los datos de farmacovigilancia y documentos relativos a cada medicamento autorizado se conservarán todo el tiempo en que el medicamento esté autorizado y, como mínimo, durante diez años después de la expiración de la autorización de comercialización. No obstante, la documentación se conservará durante más tiempo si así lo exige la legislación nacional o de la Unión.

*Artículo 17***Auditoría**

1. A intervalos regulares se llevarán a cabo auditorías del sistema de calidad, basadas en criterios de riesgo y según una metodología común, para verificar que el sistema de calidad se ajusta a los requisitos establecidos en los artículos 8, 14, 15, y 16, y determinar su eficacia.

2. Cuando sea necesario se adoptarán medidas correctoras, entre las que figurará una auditoría de seguimiento de las deficiencias. Los informes de auditoría se remitirán a los responsables de las cuestiones auditadas. Se documentarán las fechas y los resultados de las auditorías de calidad y de las de seguimiento.

CAPÍTULO III

Requisitos mínimos para el seguimiento de los datos de la base Eudravigilance*Artículo 18***Requisitos generales**

1. La Agencia y las autoridades nacionales competentes colaborarán en el seguimiento de los datos de la base de datos Eudravigilance.

2. Los titulares de una autorización de comercialización realizarán el seguimiento de los datos de Eudravigilance en la medida en que tengan acceso a ella.

3. Los titulares de una autorización de comercialización, las autoridades nacionales competentes y la Agencia realizarán un seguimiento continuo de Eudravigilance, con una frecuencia proporcional a los riesgos identificados, a los potenciales y a la necesidad de información adicional.

4. Recaerá en la autoridad competente de cada Estado miembro la responsabilidad del seguimiento de los datos originados en su propio territorio.

Artículo 19

Identificación de riesgos nuevos o de cambios en los ya conocidos

1. La identificación de riesgos nuevos o de cambios en los riesgos ya conocidos se basará en la detección y el análisis de las señales correspondientes a un medicamento o un principio activo.

A efectos del presente capítulo, una «señal» consiste en información procedente de una o varias fuentes, incluidas observaciones y experimentos, de la cual se desprende una posible nueva asociación causal (o un nuevo aspecto de una asociación ya conocida) entre una intervención y un acontecimiento o una serie de acontecimientos relacionados, ya sean adversos o beneficiosos, cuya probabilidad se considera que justifica una verificación.

A efectos del seguimiento de los datos de Eudravigilance, solo se considerarán las señales relacionadas con una reacción adversa.

2. La detección de una señal se basará en un planteamiento multidisciplinar. La detección de señales en Eudravigilance incluirá, en su caso, un análisis estadístico. Tras consultar con el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, la Agencia podrá publicar una lista de signos médicos que conviene tener en cuenta para la detección de una señal.

Artículo 20

Metodología para la determinación del valor probatorio de una señal

1. Para determinar el valor probatorio de una señal, las autoridades nacionales competentes, los titulares de una autorización de comercialización y la Agencia aplicarán una metodología reconocida que tenga en cuenta la importancia clínica, la fuerza de la asociación, la coherencia de los datos, la relación exposición-respuesta, la verosimilitud biológica, los resultados experimentales, las posibles analogías y la naturaleza y calidad de los datos.

2. Varios factores pueden tenerse en cuenta para priorizar las señales, como, por ejemplo, si la asociación o el medicamento son nuevos, la fuerza de la asociación, la gravedad de la reacción y la documentación de las comunicaciones a Eudravigilance.

3. El Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia revisará a intervalos regulares las metodologías utilizadas y, en su caso, hará recomendaciones.

Artículo 21

Proceso de gestión de las señales

1. El proceso de gestión de las señales comprenderá las siguientes actividades: detección, validación, confirmación, análisis, priorización y evaluación de la señal, y recomendaciones de actuación.

A efectos del presente artículo, la «validación de la señal» es la evaluación de los datos que sustentan la señal detectada, a fin de comprobar que la documentación disponible contiene suficientes datos de la existencia de una posible nueva asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación ya conocida que justifiquen que se siga evaluando la señal.

2. Cuando el titular de una autorización de comercialización, al realizar el seguimiento de Eudravigilance, detecte una señal nueva, deberá validarla e informar inmediatamente de ello a la Agencia y a las autoridades nacionales competentes.

3. Cuando se considere que es necesario seguir analizando una señal validada, esta se confirmará lo antes posible y antes de transcurridos 30 días a partir de la recepción de la información, del siguiente modo:

- cuando la señal se refiera a un medicamento autorizado de conformidad con la Directiva 2001/83/CE, podrá confirmarla la autoridad competente del Estado miembro en el que se comercialice el medicamento, o la del Estado miembro designado como principal responsable o corresponsable con arreglo al artículo 22, apartado 1;
- cuando la señal se refiera a un medicamento autorizado de conformidad con el Reglamento (CE) nº 726/2004, deberá confirmarla la Agencia, en colaboración con los Estados miembros.

Al analizar la señal validada, las autoridades nacionales competentes y la Agencia podrán tener en cuenta otras informaciones disponibles sobre el medicamento.

Si la validez de la señal no se confirma, se prestará una atención especial a las señales no confirmadas relativas a un medicamento, en caso de que surjan más adelante nuevas señales relacionadas con el mismo.

4. Sin perjuicio de lo dispuesto en los apartados 2 y 3, las autoridades nacionales competentes y la Agencia validarán y confirmarán cualquier señal que hayan detectado en el seguimiento continuo de Eudravigilance.

5. Toda señal confirmada se consignará en el sistema de seguimiento administrado por la Agencia y se transmitirá al Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia con vistas al análisis y la priorización iniciales de las señales, de conformidad con el artículo 107 *nonies*, apartado 2, de la Directiva 2001/83/CE y con el artículo 28 *bis*, apartado 2, del Reglamento (CE) nº 726/2004.

6. La Agencia comunicará inmediatamente a los titulares de autorización de comercialización de que se trate las conclusiones del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia en cuanto a la evaluación de toda señal confirmada.

Artículo 22

Distribución de la carga del trabajo de gestión de las señales

1. En el caso de los medicamentos autorizados de conformidad con la Directiva 2001/83/CE en más de un Estado miembro y de los principios activos contenidos en varios medicamentos, cuando se haya concedido al menos una autorización de comercialización de conformidad con dicha Directiva, los Estados miembros podrán acordar, en el grupo de coordinación establecido por el artículo 27 de la misma, designar a un Estado miembro principal responsable y, en su caso, uno corresponsable. Estas designaciones se revisarán como mínimo cada cuatro años.

El Estado miembro responsable efectuará el seguimiento de Eudravigilance en nombre de los demás, y validará y confirmará las señales de conformidad con el artículo 21, apartados 3 y 4. El Estado miembro designado corresponsable asistirá al Estado miembro principal en la realización de esas tareas.

2. Al designar un Estado miembro responsable y, en su caso, un corresponsable, el grupo de coordinación podrá tener en cuenta si algún Estado miembro está actuando como Estado miembro de referencia en virtud del artículo 28, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE, o si ha sido nombrado para realizar la evaluación del informe periódico actualizado en materia de seguridad, de conformidad con el artículo 107 *sexies* de dicha Directiva.

3. La Agencia publicará en su portal web una lista de principios activos sobre los que la carga de trabajo está distribuida de conformidad con el presente artículo, y el nombre del Estado miembro principal y del corresponsable designados para su seguimiento en Eudravigilance.

4. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 1, todos los Estados miembros seguirán siendo responsables del seguimiento de los datos de Eudravigilance, de conformidad con el artículo 107 *nonies*, apartado 1, letra c), y apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE.

5. En el caso de los medicamentos autorizados de conformidad con el Reglamento (CE) n° 726/2004, asistirá a la Agencia en el seguimiento de los datos de Eudravigilance el ponente nombrado por el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, de conformidad con el artículo 62, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 726/2004.

Artículo 23

Asistencia para la detección de señales

La Agencia contribuirá al seguimiento de Eudravigilance facilitando a las autoridades competentes nacionales el acceso a la siguiente información:

a) los datos y los informes estadísticos que permitan estudiar todas las reacciones adversas comunicadas a Eudravigilance sobre un principio activo o un medicamento;

b) las consultas personalizadas en apoyo de la evaluación de informes de seguridad de casos individuales y de series de casos;

c) la agrupación y estratificación personalizadas de datos que permitan identificar grupos de pacientes con un mayor riesgo de aparición de reacciones adversas o con riesgo de presentar reacciones adversas más graves;

d) los métodos estadísticos de detección de señales.

La Agencia proporcionará asimismo el apoyo necesario para el seguimiento de Eudravigilance por parte de los titulares de autorizaciones de comercialización.

Artículo 24

Registro de auditoría de la detección de señales

1. Las autoridades nacionales competentes y la Agencia conservarán un registro de auditoría de las actividades de detección de señales que hayan realizado en Eudravigilance, de las consultas pertinentes y de sus resultados.

2. El registro de auditoría deberá permitir examinar cómo se han detectado las señales y cómo se han evaluado las señales validadas y confirmadas.

CAPÍTULO IV

Uso de terminología, formatos y normas

Artículo 25

Terminología internacionalmente aceptada

1. Para la clasificación, recuperación, presentación, determinación y evaluación de la relación beneficio-riesgo, intercambio electrónico y comunicación de información sobre farmacovigilancia y sobre medicamentos, los Estados miembros, los titulares de autorizaciones de comercialización y la Agencia utilizarán la siguiente terminología:

a) el *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias, MedDRA), iniciativa de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los requisitos técnicos para el registro de los medicamentos de uso humano (ICH), tema multidisciplinar M1;

b) la lista de términos estándar de la Farmacopea Europea;

c) la terminología de la norma EN ISO 11615:2012, «Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de información reguladora relativa a medicamentos» (ISO/FDIS 11615:2012);

d) la terminología de la norma EN ISO 11616:2012, «Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de información reguladora relativa a medicamentos» (ISO/FDIS 11616:2012);

- e) la terminología de la norma EN ISO 11238:2012, «Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de información reguladora relativa a medicamentos» (ISO/FDIS 11238:2012);
- f) la terminología de la norma EN ISO 11239:2012, «Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de información reguladora relativa a las formas de dosis farmacéuticas, las unidades de presentación y las vías de administración» (ISO/FDIS 11239:2012);
- g) la terminología de la norma EN ISO 11240:2012, «Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de información reglamentaria relativa a productos médicos» (ISO/FDIS 11240:2012);
2. Los Estados miembros, las autoridades nacionales competentes o los titulares de autorizaciones de comercialización solicitarán, en caso necesario, a la Conferencia Internacional sobre Armonización de los requisitos técnicos para el registro de los medicamentos de uso humano, a la comisión de la Farmacopea Europea, al Comité Europeo de Normalización o a la Organización Internacional de Normalización la inclusión de un nuevo término a la terminología a la que hace referencia el apartado 1. Cuando así lo hagan, lo comunicarán a la Agencia.
3. Los Estados miembros, los titulares de una autorización de comercialización y la Agencia controlarán el uso de la terminología a la que se refiere el apartado 1 sistemáticamente o mediante evaluación aleatoria a intervalos regulares.
- b) ICH E2B(R2), *Maintenance of the ICH guideline on clinical safety data management: data elements for transmission of Individual Case Safety Reports*;
- c) norma ICH M2, *Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification*.
2. A efectos del apartado 1, las autoridades nacionales competentes, los titulares de autorizaciones de comercialización y la Agencia podrán asimismo utilizar los siguientes formatos y normas:
- a) norma ISO EN 27953-2:2011, «Informática sanitaria. Notificación de casos individuales de sospechas de reacciones adversas en farmacovigilancia. Parte 2: Requisitos para la notificación de casos individuales de sospechas de reacciones adversas con medicamentos de uso humano» (ISO 27953-2:2011);
- b) norma EN ISO 11615:2012, «Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de información reguladora relativa a medicamentos» (ISO/FDIS 11615:2012);
- c) norma EN ISO 11616:2012, «Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de información reguladora relativa a medicamentos» (ISO/FDIS 11616:2012);
- d) norma EN ISO 11238:2012, «Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de información reguladora relativa a los principios activos» (ISO/FDIS 11238:2012);
- e) norma EN ISO 11239:2012, «Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de información reguladora relativa a las formas de dosis farmacéuticas, las unidades de presentación y las vías de administración» (ISO/FDIS 11239:2012);
- f) norma EN ISO 11240:2012, «Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de unidades de medida» (ISO/FDIS 11240:2012).

Artículo 26

Normas y formatos internacionalmente aceptados

1. Para la clasificación, recuperación, presentación, determinación y evaluación de la relación beneficio-riesgo, intercambio electrónico y comunicación de información sobre farmacovigilancia y sobre medicamentos, las autoridades nacionales competentes, los titulares de autorizaciones de comercialización y la Agencia utilizarán los siguientes formatos y normas:

- a) el *Extended Eudravigilance Medicinal Product Report Message (XEVPRM)*, que es el formato de presentación electrónica de información, publicado por la Agencia, sobre todos los medicamentos de uso humano autorizados en la Unión, de conformidad con el artículo 57, apartado 2, párrafo segundo, del Reglamento (CE) n° 726/2004;

- f) norma EN ISO 11240:2012, «Informática sanitaria. Identificación de medicamentos. Elementos de datos y estructuras para la identificación única y el intercambio de unidades de medida» (ISO/FDIS 11240:2012).

CAPÍTULO V

Transmisión de informes sobre sospechas de reacciones adversas

Artículo 27

Informes de seguridad de casos individuales

Los informes de seguridad de casos individuales se utilizan para notificar a Eudravigilance las sospechas de reacciones adversas a un medicamento que se le hayan producido a un solo paciente en un momento determinado.

Artículo 28

Contenido de los informes de seguridad de casos individuales

1. Los Estados miembros y los titulares de una autorización de comercialización velarán por que los informes de seguridad de casos individuales sean lo más completos posible, y transmitirán sus actualizaciones a Eudravigilance de manera exacta y fiable.

En caso de notificación inmediata, el informe de seguridad de caso individual tendrá, como mínimo, un declarante identificable, un paciente identificable, una presunta reacción adversa y un medicamento bajo sospecha.

2. Los Estados miembros y los titulares de una autorización de comercialización registrarán los detalles necesarios para obtener información de seguimiento de los informes de seguridad de casos individuales. Los informes de seguimiento estarán debidamente documentados.

3. Al notificar sospechas de reacciones adversas, los Estados miembros y los titulares de una autorización de comercialización proporcionarán toda la información disponible sobre cada caso, en particular:

- a) información administrativa: tipo de informe, fecha y número mundial único de identificación de caso, e identificación única del remitente y tipo de remitente; se indicarán las fechas exactas de la primera recepción del informe procedente de la fuente y la de recepción de la información más reciente; en su caso, otros identificadores del caso y sus fuentes, así como, en su caso, las referencias de los demás documentos de que disponga el remitente del informe de seguridad del caso;
- b) referencias bibliográficas siguiendo las «normas de Vancouver» del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas ⁽¹⁾ para la notificación de reacciones adversas a escala mundial, con un amplio resumen en inglés del artículo;
- c) tipo de estudio, nombre del mismo y número de estudio del promotor o número de registro de los informes de estudios no cubiertos por la legislación de la UE sobre ensayos clínicos, a saber, la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y

administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano ⁽²⁾;

- d) información sobre las fuentes principales: datos de identificación del notificador, con su Estado miembro de residencia y sus cualificaciones profesionales;
- e) datos de identificación del paciente (y de la madre, en caso de notificación materno-infantil); edad al producirse la primera reacción, grupo de edad, edad gestacional (si la reacción se produjo en el feto), peso, talla, sexo, última menstruación o edad gestacional en el momento de la exposición;
- f) antecedentes personales pertinentes y procesos concomitantes;
- g) denominación, según se define en el artículo 1, apartado 20, de la Directiva 2001/83/CE, del medicamento sospechoso de causar la reacción adversa, con indicación de interacciones con otros medicamentos; si no se conoce la denominación, el principio activo y demás características que permitan su identificación, como: nombre del titular, número o país de la autorización de comercialización, forma farmacéutica y vía de administración (principal), indicaciones de uso en el caso concreto, dosis administrada, fechas en que comenzó y finalizó la administración, medidas adoptadas con el medicamento, efectos de su retirada y de la reexposición al mismo;
- h) en el caso de medicamentos biológicos, el número de lote;
- i) medicamentos administrados simultáneamente, identificados como se indica en g), y de los que no se sospecha que estén relacionados con la reacción adversa, y antecedentes de tratamiento farmacológico del paciente (y de la madre), si procede;
- j) información sobre la presunta reacción adversa: fechas en que comenzó y terminó la presunta reacción adversa o duración, gravedad y desenlace de la misma en la última observación, tiempo transcurrido entre la administración del medicamento sospechoso y el comienzo de las reacciones adversas, palabras o frases utilizadas por el notificador para describirlas, y Estado miembro o tercer país en que se presentó la presunta reacción adversa;
- k) resultados de las pruebas y estudios pertinentes realizados al paciente;
- l) si fallece el paciente, fecha y causa de defunción, incluidas las causas determinadas en la autopsia;
- m) exposición del caso, indicando si es posible toda la información pertinente al respecto, excepto cuando se trate de reacciones adversas que no sean graves;
- n) motivos de anulación o modificación de un informe de seguridad de caso individual.

⁽¹⁾ Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para la preparación de manuscritos que se presentan a las revistas biomédicas. N Engl J Med 1997; 336:309-15.

⁽²⁾ DO L 121 de 1.5.2001, p. 34.

A efectos de la letra b), a petición de la Agencia, el titular de la autorización de comercialización que transmitió el informe inicial presentará, teniendo en cuenta las restricciones derivadas del derecho de propiedad intelectual, una copia del correspondiente artículo y su traducción íntegra al inglés.

A efectos de la letra h), se establecerá un procedimiento para obtener el número de lote, si no está indicado en el informe inicial.

A efectos de la letra m), la información se presentará en una secuencia temporal lógica, que siga la cronología del paciente: curso clínico, medidas terapéuticas, resultado y demás información obtenida; en esta exposición se resumirá asimismo toda conclusión pertinente a la que se llegue en la autopsia o post mortem.

4. Cuando las sospechas de reacciones adversas se notifiquen mediante exposiciones de tipo descriptivo y textual en una lengua oficial de la UE distinta del inglés, el titular de la autorización de comercialización presentará el texto original íntegro y un resumen en inglés.

Los Estados miembros podrán comunicar la información en su lengua o lenguas oficiales, junto con su traducción cuando así lo soliciten la Agencia u otros Estados miembros al objeto de evaluar posibles señales.

La notificación de sospechas de reacciones adversas desde países exteriores a la UE se hará en inglés.

Artículo 29

Formato de transmisión electrónica de sospechas de reacciones adversas

Los Estados miembros y los titulares de una autorización de comercialización utilizarán los formatos indicados en el artículo 26 y la terminología mencionada en el artículo 25 para la transmisión electrónica de sospechas de reacciones adversas.

CAPÍTULO VI

Planes de gestión de riesgos

Artículo 30

Contenido del plan de gestión de riesgos

1. El plan de gestión de riesgos establecido por el titular de la autorización de comercialización contendrá los siguientes elementos:

- a) la identificación o descripción del perfil de seguridad del medicamento de que se trate;
- b) la indicación de cómo precisar dicho perfil de seguridad;
- c) la documentación de las medidas para prevenir o reducir los riesgos asociados con el medicamento, incluyendo la evaluación de la efectividad de dichas intervenciones;
- d) la documentación de las obligaciones posteriores a la autorización impuestas como condición para la autorización de comercialización.

2. Los medicamentos del mismo titular de autorización de comercialización y que contienen el mismo principio activo podrán englobarse, si procede, en un único plan de gestión de riesgos.

3. Cuando en un plan de gestión de riesgos se haga una referencia a estudios posteriores a la autorización, se indicará si el titular de la autorización de comercialización comenzó,

gestionó o financió dichos estudios de forma voluntaria o en virtud de obligaciones impuestas por las autoridades nacionales competentes, la Agencia o la Comisión. En el resumen del plan de gestión de riesgos figurarán todas las obligaciones posteriores a la autorización y su calendario.

Artículo 31

Resumen del plan de gestión de riesgos

1. El resumen del plan de gestión de riesgos que se hará público, de conformidad con el artículo 106, letra c), de la Directiva 2001/83/CE y con el artículo 26, apartado 1, letra c), del Reglamento (CE) n° 726/2004, contendrá elementos clave del plan de gestión de riesgos y prestará especial atención a las actividades de minimización de riesgos y, por lo que respecta a la especificación de seguridad del medicamento, información relevante sobre riesgos identificados y potenciales e información que falte.

2. Cuando un plan de gestión de riesgos se refiera a más de un medicamento, se presentará un resumen del plan de gestión de riesgos para cada medicamento.

Artículo 32

Actualización del plan de gestión de riesgos

1. Cuando el titular de una autorización de comercialización actualice un plan de gestión de riesgos, lo presentará a las autoridades nacionales competentes o a la Agencia, según proceda. Una vez obtenido su acuerdo, dicha presentación podrá limitarse a los módulos afectados por la actualización. En caso necesario, el titular de la autorización de comercialización presentará a las autoridades competentes o a la Agencia un resumen actualizado del plan de gestión de riesgos.

2. Cada presentación del plan de gestión de riesgos llevará el número de la versión y la fecha.

Artículo 33

Formato del plan de gestión de riesgos

El plan de gestión de riesgos se presentará en el formato establecido en el anexo I.

CAPÍTULO VII

Informe periódico actualizado en materia de seguridad

Artículo 34

Contenido del informe periódico actualizado en materia de seguridad

1. El informe periódico actualizado en materia de seguridad se basará en todos los datos disponibles, y se centrará en la nueva información que haya surgido después de la fecha límite de recepción de datos del anterior informe periódico actualizado en materia de seguridad.

2. El informe periódico actualizado en materia de seguridad proporcionará una estimación concreta de la población expuesta al medicamento, de todos los datos relativos al volumen de ventas y del volumen de prescripciones. Esta estimación de la exposición se acompañará de un análisis cualitativo y cuantitativo de la utilización real y de cómo puede diferir de la calculada, basado en todos los datos de que disponga el titular de la autorización de comercialización, como, por ejemplo, los resultados de estudios observacionales o de utilización del medicamento.

3. Contendrá también los resultados de la evaluación de la efectividad de las actividades de minimización de riesgos relevantes para evaluar la relación beneficio-riesgo.

4. Los titulares de autorizaciones de comercialización no estarán obligados a incluir sistemáticamente en el informe periódico actualizado un listado detallado de casos individuales ni sus descripciones, si bien estas descripciones se incorporarán a la correspondiente sección de evaluación del riesgo del informe periódico actualizado en materia de seguridad cuando formen parte del análisis científico de una señal o de un problema de seguridad.

5. Sobre la base de la evaluación de los datos de seguridad acumulados y del análisis de la relación beneficio-riesgo, el titular de la autorización de comercialización concluirá su informe periódico actualizado en materia de seguridad con consideraciones sobre la necesidad de aportar modificaciones o de tomar medidas, indicando las implicaciones que ello pueda tener sobre la ficha técnica del medicamento objeto de dicho informe periódico actualizado.

6. Salvo que se disponga lo contrario en la lista de referencia de la Unión en cuanto a fechas y frecuencia de presentación a la que se refiere el artículo 107 *quater* de la Directiva 2001/83/CE, o se haya acordado otra forma de presentación con las autoridades nacionales competentes o con la Agencia, según proceda, se elaborará un único informe periódico actualizado en materia de seguridad para todos los medicamentos del mismo titular de autorización de comercialización que contengan el mismo principio activo. En dicho informe figurarán todas las indicaciones, vías de administración, formas farmacéuticas y pautas posológicas, aunque los medicamentos hayan sido autorizados con distintos nombres y mediante procedimientos diferentes. En su caso, los datos relativos a una determinada indicación, forma farmacéutica, vía de administración o pauta posológica se presentarán en una sección aparte del informe periódico actualizado en materia de seguridad, y se abordará cualquier duda relativa a su seguridad.

7. Salvo que se disponga lo contrario en la lista de referencia de la Unión en cuanto a fechas y frecuencia de presentación a la que se refiere el artículo 107 *quater* de la Directiva 2001/83/CE, si el principio activo objeto del informe periódico actualizado en materia de seguridad es un componente de un medicamento en combinación fija, el titular de la autorización de comercialización podrá bien presentar un informe periódico actualizado específico para la combinación de principios activos que se le ha autorizado, con las correspondientes remisiones al informe periódico actualizado en materia de seguridad de cada principio activo, o bien dar la información de la combinación en el informe periódico actualizado de uno de los principios activos.

Artículo 35

Formato del informe periódico actualizado en materia de seguridad

1. El informe periódico actualizado en materia de seguridad, en formato electrónico, se presentará en el formato establecido en el anexo II.

2. La Agencia podrá publicar modelos de los módulos establecidos en el anexo II.

CAPÍTULO VIII

Estudios de seguridad posteriores a la autorización

Artículo 36

Ámbito de aplicación

1. El presente capítulo se aplica a los estudios observacionales de seguridad posteriores a la autorización que el titular de una autorización de comercialización haya comenzado, gestionado o financiado en virtud de obligaciones impuestas por las autoridades nacionales competentes, por la Agencia o por la Comisión, de conformidad con los artículos 21 *bis* y 22 *bis* de la Directiva 2001/83/CE y con los artículos 10 y 10 *bis* del Reglamento (CE) n° 726/2004.

2. El titular de la autorización de comercialización presentará en inglés el protocolo, el resumen del informe final y el propio informe final del estudio, de conformidad con los artículos 107 *quindecies* y 107 *septdecies* de la Directiva 2001/83/CE, excepto en el caso de los estudios que deban efectuarse en un solo Estado miembro que requiera la realización del estudio con arreglo al artículo 22 *bis* de la Directiva 2001/83/CE. En el caso de estos últimos, el titular de la autorización de comercialización presentará una traducción al inglés del título y del resumen del protocolo, como también del resumen del informe final del estudio.

3. El titular de la autorización de comercialización velará por que toda la información del estudio se maneje y almacene de forma que pueda ser comunicada, interpretada y comprobada con exactitud, al tiempo que se protege la confidencialidad de las historias clínicas de los pacientes del estudio. Conservará en formato electrónico los datos analíticos y los programas estadísticos utilizados para generar los datos incluidos en el informe final del estudio, y los pondrá a disposición para auditoría o inspección.

4. La Agencia podrá publicar modelos de protocolo, resumen e informe final del estudio.

Artículo 37

Definiciones

A efectos del presente capítulo, se aplicarán las siguientes definiciones:

1) se entiende por «inicio de la recogida de datos» la fecha en la que se comienza a registrar información sobre el primer paciente del estudio en el conjunto de datos o, en caso de utilización de una fuente secundaria de datos, la fecha en que comienza la extracción de los mismos;

2) se entiende por «final de la recogida de datos» la fecha en que se dispone plenamente del primer conjunto de datos analíticos.

Artículo 38

Formato de los estudios de seguridad posteriores a la autorización

Los protocolos, resúmenes e informes finales de los estudios de seguridad observacionales posteriores a la autorización se presentarán en el formato establecido en el anexo III.

CAPÍTULO IX

Disposiciones finales*Artículo 39***Protección de datos**

El presente Reglamento se aplicará sin perjuicio de las obligaciones de las autoridades nacionales competentes y de los titulares de una autorización de comercialización en materia de tratamiento de los datos personales, de conformidad con la Directiva 95/46/CE, ni de las obligaciones de la Agencia relativas al tratamiento de los datos personales, de conformidad con el Reglamento (CE) n° 45/2001.

*Artículo 40***Disposiciones transitorias**

1. La obligación que tienen los titulares de autorizaciones de comercialización, las autoridades nacionales competentes y la

Agencia de utilizar la terminología mencionada en el artículo 25, letras c) a g), será de aplicación a partir del 1 de julio de 2016.

2. El artículo 26, apartado 2, será de aplicación a partir del 1 de julio de 2016.

3. La obligación que tienen los titulares de autorizaciones de comercialización de ajustarse al formato y al contenido establecido en los artículos 29 a 38 será de aplicación a partir del 10 de enero de 2013.

*Artículo 41***Entrada en vigor y aplicación**

El presente Reglamento entrará en vigor el vigésimo día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Será aplicable a partir del 10 de julio de 2012.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 19 de junio de 2012.

Por la Comisión

El Presidente

José Manuel BARROSO

ANEXO I

Plan de gestión de riesgos*Formato del plan de gestión de riesgos*

El plan de gestión de riesgos constará de los siguientes módulos:

Parte I: Sinopsis del medicamento

Parte II: Perfil de seguridad

Módulo SI: Epidemiología de las indicaciones y población destinataria

Módulo SII: Parte no clínica del perfil de seguridad

Módulo SIII: Exposición durante el estudio clínico

Módulo SIV: Poblaciones no consideradas en los ensayos clínicos

Módulo SV: Experiencia posautorización

Módulo SVI: Otros requisitos de la UE relativos al perfil de seguridad

Módulo SVII: Riesgos identificados y potenciales

Módulo SVIII: Resumen de los problemas de seguridad

Parte III: Plan de farmacovigilancia (incluidos los estudios de seguridad posteriores a la autorización)

Parte IV: Planes de estudios de eficacia posautorización

Parte V: Medidas de minimización de riesgos (incluida la evaluación de la eficacia de las actividades de minimización de riesgos)

Parte VI: Resumen del plan de gestión de riesgos

Parte VII: Anexos

ANEXO II

Informe periódico actualizado en materia de seguridad en formato electrónico

El informe periódico actualizado en materia de seguridad constará de los siguientes módulos:

Parte I Portada firmada

Parte II Resumen

Parte III Índice

1. Introducción
2. Estado de la autorización de comercialización a nivel mundial
3. Medidas adoptadas por razones de seguridad en el período que abarca el informe
4. Modificación de los datos de seguridad de referencia
5. Exposición estimada y patrones de utilización
 - 5.1. Exposición acumulada de las personas sometidas a ensayos clínicos
 - 5.2. Exposición de los pacientes, acumulada y por períodos, desde la comercialización
6. Cuadros sinópticos de datos
 - 6.1. Información de referencia
 - 6.2. Cuadros sinópticos de reacciones adversas acumuladas en ensayos clínicos
 - 6.3. Cuadros sinópticos de reacciones adversas, acumuladas y por períodos, procedentes de fuentes de datos posteriores a la comercialización
7. Síntesis de los resultados significativos de los ensayos clínicos en el período que abarca el informe
 - 7.1. Ensayos clínicos finalizados
 - 7.2. Ensayos clínicos en curso
 - 7.3. Seguimiento a largo plazo
 - 7.4. Otros usos terapéuticos del medicamento
 - 7.5. Nuevos datos de seguridad relativos a la terapia de combinación fija
8. Resultados de estudios observacionales
9. Información procedente de otros ensayos clínicos y otras fuentes
10. Datos no clínicos
11. Bibliografía
12. Otros informes periódicos
13. Falta de eficacia en ensayos clínicos comparativos y aleatorizados
14. Información de última hora

15. Sinopsis de las señales: nuevas, en estudio o ya evaluadas
 16. Evaluación de las señales y de los riesgos
 - 16.1. Resúmenes de los problemas de seguridad
 - 16.2. Evaluación de las señales
 - 16.3. Evaluación de los riesgos y nueva información
 - 16.4. Caracterización de los riesgos
 - 16.5. Eficacia de la minimización de riesgos (si procede)
 17. Evaluación de los beneficios
 - 17.1. Información importante sobre la eficacia y efectividad iniciales
 - 17.2. Nueva información sobre la eficacia y efectividad
 - 17.3. Caracterización de los beneficios
 18. Análisis integrado de la relación beneficio-riesgo en las indicaciones autorizadas
 - 18.1. Contexto de la relación beneficio-riesgo. Necesidad médica y alternativas importantes
 - 18.2. Evaluación del análisis de la relación beneficio-riesgo
 19. Conclusiones y acciones
 20. Anexos del informe periódico actualizado en materia de seguridad
-

ANEXO III

Protocolos, resúmenes e informes finales de los estudios de seguridad posteriores a la autorización1. *Formato del protocolo de estudio*

1. Título: Título informativo, que contendrá un término habitual para designar el diseño del estudio y el medicamento, el principio activo o la clase farmacológica en cuestión, y un subtítulo en el que figurará el número de la versión y la fecha de la versión precedente.
2. Titular de la autorización de comercialización.
3. Responsables, con una lista de todas las entidades colaboradoras primarias y demás ubicaciones pertinentes del estudio.
4. Resumen: Resumen independiente del protocolo del estudio, que tendrá las siguientes partes:
 - a) título y subtítulos, con la versión y la fecha del protocolo, nombre y apellido del autor principal y organismo para el que trabaja;
 - b) justificación y contexto;
 - c) hipótesis y objetivos de la investigación;
 - d) diseño del estudio;
 - e) población;
 - f) variables;
 - g) fuentes de los datos;
 - h) tamaño del estudio;
 - i) análisis de los datos;
 - j) etapas.
5. Modificaciones y actualizaciones: Toda modificación y actualización sustanciales del protocolo del estudio después del inicio de la recogida de los datos, con su justificación, la fecha y la indicación de la sección del protocolo que se ha visto afectada.
6. Etapas: Cuadro con el calendario previsto para las siguientes etapas:
 - a) inicio de la recogida de datos;
 - b) final de la recogida de datos;
 - c) informes de situación del estudio, a los que hace referencia el artículo 107 *quaterdecies*, apartado 5, de la Directiva 2001/83/CE;
 - d) informes intermedios de los resultados del estudio, si procede;
 - e) informe final de los resultados del estudio.
7. Justificación y contexto: Descripción de los problemas de seguridad, del perfil de seguridad o de las medidas de gestión de riesgos que condujeron a imponer la obligación de realizar un estudio previo a la autorización de comercialización.
8. Hipótesis y objetivos de la investigación, según la decisión de la autoridad nacional competente que impuso la realización del estudio.
9. Métodos de investigación: Descripción de los métodos de investigación:
 - a) diseño del estudio;
 - b) entorno: población del estudio (personas, lugar, período) y criterios de selección, con justificación de los criterios de inclusión y exclusión. Si se procede a muestrear una población fuente, descripción de esta y de los métodos de muestreo. Si el estudio consiste en una revisión sistemática o un metanálisis, explicación de los criterios de selección y elegibilidad;
 - c) variables;

- d) fuentes de datos: estrategias y fuentes de datos para determinar las exposiciones, los efectos y todas las demás variables pertinentes para los objetivos del estudio. Si el estudio utiliza una fuente de datos existentes, como archivos electrónicos de salud, debe notificarse toda información pertinente sobre la validez del registro y la codificación de los datos. Si el estudio consiste en una revisión sistemática o un metanálisis, se expondrán la estrategia y los procesos de búsqueda, y los métodos para confirmar los datos de los investigadores;
 - e) tamaño del estudio: tamaño previsto, precisión deseada para las estimaciones y cálculo del tamaño mínimo del estudio que permitan detectar un riesgo predeterminado con una potencia estadística preestablecida;
 - f) gestión de los datos;
 - g) análisis de los datos;
 - h) control de calidad;
 - i) limitaciones de los métodos de investigación
10. Protección de las personas sometidas al estudio: Salvaguardias que permitan cumplir los requisitos nacionales y de la Unión para garantizar el bienestar y los derechos de los participantes en estudios observacionales de seguridad posteriores a la autorización.
 11. Gestión y notificación de reacciones o acontecimientos adversos y demás eventos de importancia médica que aparezcan durante el estudio.
 12. Planes de difusión y comunicación de los resultados del estudio.
 13. Referencias

2. Formato del resumen del informe final del estudio

1. Título y subtítulos, con la fecha del resumen, nombre y apellido del autor principal y organismo para el que trabaja
2. Palabras clave (no más de cinco que resuman las características principales del estudio)
3. Justificación y contexto
4. Hipótesis y objetivos de la investigación
5. Diseño del estudio
6. Entorno
7. Tamaño del estudio y de la población participante, con inclusión de los abandonos
8. Variables y fuentes de datos
9. Resultados
10. Discusión (incluida, en su caso, una evaluación del impacto de los resultados del estudio en la relación beneficio-riesgo del medicamento)
11. Titular de la autorización de comercialización
12. Nombre y apellidos de los investigadores principales y organismos para los que trabajan

3. Formato del informe final del estudio

1. Título: Contendrá un término habitual para designar el diseño del estudio; subtítulos con la fecha del informe final, el nombre y apellido del autor principal y el organismo para el que trabaja.
2. Resumen: Resumen independiente, según lo dispuesto en la sección 2 del presente anexo.
3. Titular de la autorización de comercialización: Nombre y dirección.
4. Investigadores: Nombre y apellido, tratamiento, titulación, dirección del investigador principal y los demás investigadores, organismos para los que trabajan, y lista de todas las entidades colaboradoras primarias y demás ubicaciones del estudio.
5. Etapas: Fechas de las siguientes etapas:
 - a) inicio de la recogida de datos (fecha prevista y fecha real);
 - b) final de la recogida de datos (fecha prevista y fecha real);
 - c) informes de situación del estudio;

- d) informes intermedios de los resultados del estudio, si procede;
 - e) informe final de los resultados del estudio (fecha prevista y fecha real);
 - f) cualquier otra etapa importante del estudio, como la fecha de su inscripción en el registro electrónico de estudios.
6. Justificación y contexto: Descripción de los problemas de seguridad que condujeron a la realización del estudio, examen crítico de los datos pertinentes, publicados o no, para evaluar la información al respecto, y carencias de conocimientos que el estudio pretende colmar.
7. Hipótesis y objetivos de la investigación.
8. Modificaciones y actualizaciones del protocolo: Lista de las modificaciones y actualizaciones sustanciales del protocolo inicial del estudio después del inicio de la recogida de los datos, con la justificación de cada una.
9. Métodos de investigación
- 9.1. Diseño del estudio: Elementos clave del diseño del estudio y justificación de tal opción.
- 9.2. Entorno: Entorno, ubicación y fechas del estudio, con indicación de períodos de inclusión, seguimiento y recogida de datos. Si el estudio consiste en una revisión sistemática o un metanálisis, justificación de las características utilizadas como criterios de selección y admisibilidad.
- 9.3. Pacientes: Población fuente y criterios de elegibilidad de las personas sometidas al estudio. Se indicarán las fuentes y los métodos de selección de participantes y, cuando proceda, los métodos de comprobación, así como el número de abandonos y sus motivos.
- 9.4. Variables: Todos los efectos, exposiciones, factores pronósticos, posibles factores de confusión y modificadores, con sus definiciones para los fines del estudio. Se indicarán, en su caso, los criterios de diagnóstico.
- 9.5. Fuentes de datos y medición: Para cada variable de interés, se indicarán las fuentes de datos y los métodos de evaluación y medición. Si el estudio utiliza una fuente de datos existentes, como archivos electrónicos de salud, debe notificarse toda información pertinente sobre la validez del registro y la codificación de los datos. Si el estudio consiste en una revisión sistemática o un metanálisis, se describirán las fuentes de información, estrategias de búsqueda, métodos de selección de estudios, métodos de obtención de datos y los procesos para obtener o confirmar los datos de los investigadores.
- 9.6. Sesgos.
- 9.7. Tamaño del estudio: Tamaño, justificación de los cálculos del tamaño del estudio y de los métodos para alcanzar el tamaño previsto del estudio.
- 9.8. Transformación de los datos: Cálculos u operaciones realizadas con los datos, con indicación de cómo se manejan los datos cuantitativos en los análisis, qué agrupaciones se hicieron y su motivación.
- 9.9. Métodos estadísticos. Descripción de:
- a) las principales medidas de síntesis;
 - b) todos los métodos estadísticos aplicados al estudio;
 - c) los métodos utilizados para examinar los subgrupos y las interacciones;
 - d) cómo se abordó la ausencia de datos;
 - e) los análisis de sensibilidad;
 - f) toda modificación del plan de análisis de los datos del protocolo del estudio, con justificación del cambio.
- 9.10. Control de calidad: Mecanismos para garantizar la calidad y la integridad de los datos.
10. Resultados. Con el siguiente desglose:
- 10.1. Participantes: Número de pacientes en cada fase del estudio. Si el estudio consiste en una revisión sistemática o un metanálisis, número de estudios revisados, evaluados en cuanto a su admisibilidad e incluidos, con indicación de los motivos de exclusión en cada etapa.
- 10.2. Datos descriptivos: Características de los participantes en el estudio, información sobre la exposición y los posibles factores de confusión, número de participantes de los que faltan datos. Si el estudio consiste en una revisión sistemática o un metanálisis, características de cada estudio del que se han extraído datos.

- 10.3. Datos de los efectos: Número de personas sometidas al estudio, desglosado por categorías de los principales efectos observados.
 - 10.4. Principales resultados: Estimaciones sin ajustar y, si procede, ajustadas por factores de confusión, con indicación de su precisión. Si procede, las estimaciones de riesgo relativo se convertirán en riesgo absoluto para un período significativo.
 - 10.5. Otros análisis.
 - 10.6. Reacciones y acontecimientos adversos.
 11. Discusión
 - 11.1. Resultados clave: Con referencia a los objetivos del estudio; investigación previa que confirma o desmiente las conclusiones del estudio finalizado de seguridad posterior a la autorización y, en su caso, repercusión de los resultados en la relación beneficio-riesgo del medicamento.
 - 11.2. Limitaciones: Teniendo en cuenta circunstancias que puedan haber afectado a la calidad o integridad de los datos; limitaciones del enfoque del estudio y métodos utilizados para resolverlos; fuentes de posibles sesgos e imprecisiones y validación de los eventos. Se estudiarán tanto la dirección como la magnitud de los posibles sesgos.
 - 11.3. Interpretación: Interpretación de los resultados teniendo en cuenta los objetivos, las limitaciones, la multiplicidad de análisis, los resultados de estudios similares y otros datos probatorios pertinentes.
 - 11.4. Posibilidad de generalización.
 12. Referencias
-