



**Universidad
Norbert Wiener**

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DEL PRODUCTO
FARMACÉUTICO NEO BB® SOLUCIÓN GOTAS
PEDIÁTRICAS EN ESTABLECIMIENTOS
FARMACEUTICOS DE LIMA METROPOLITANA, 2019**

Tesis para optar el Título de Químico Farmacéutico

Presentado por:

Br. Fayad Pinedo, Sara Silvana

Asesor:

Mg. Castillo Soto, Pedro

Co-asesor:

Mg. Chávez Fernández, Ana María

Lima – Perú

2019

Dedicatoria

Este trabajo está dedicado a mis padres por mostrarme su apoyo, paciencia y amor incondicional para seguir adelante, su fe en mi para culminar todos mis proyectos, sus hombros que sirvieron confortarme, y sus motivaciones constantes. A mis hermanos que supieron entender las dificultades de este largo camino y confiar en mis decisiones, y amigos que me animaron a empezar un nuevo reto y creyeron en la realización de esta tesis.

Br. Fayad Pinedo Sara Silvana

Agradecimientos

En primer lugar, agradezco a la Universidad Norbert Wiener por abrir sus puertas y poder estudiar mi carrera, así como también a los diferentes docentes que brindaron sus conocimientos y su apoyo para seguir adelante día a día.

Agradezco también a mi Asesor y Co-asesor de tesis Mg. Pedro Castillo y Mg. Ana María Chávez; por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico.

Mi gratitud también va dirigido a la empresa Pharm & Bioch EIRL por haber apoyado logística y operativamente en la realización de mi tesis.

Y para finalizar, agradezco a todos los que fueron mis compañeros de clase durante todos estos años, ya que gracias a su amistad y apoyo han aportado en un alto porcentaje a mis ganas de seguir adelante en mi carrera profesional.

Br. Fayad Pinedo Sara Silvana

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
ÍNDICE GENERAL	iv
ÍNDICE DE TABLAS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ÍNDICE DE ANEXOS	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
I. INTRODUCCIÓN	1
- Situación problemática	2
- Marco Teórico referencial	4
- Estudios antecedentes	17
- Importancia y justificación de la investigación	22
- Objetivo del estudio	23
- Hipótesis	23
II. MATERIALES Y MÉTODOS	24
2.1. Enfoque y diseño	24
2.2. Población, muestra y muestro	24
2.3. Variables de estudio	25
2.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	26
2.5. Procesos de recolección de datos	26
2.5.1. Autorización y coordinaciones previas para la recolección de datos	26
2.5.2. Aplicación de instrumento de recolección de datos	27
2.6. Métodos de análisis estadísticos	29
2.7. Aspectos bioéticos	30
III. RESULTADOS	31
	iv

IV. DISCUSIÓN	56
4.1. Discusión	56
4.2. Conclusiones	58
4.3. Recomendaciones	58
CITAS Y REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
ANEXOS	66

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Lugares de enrolamiento	27
Tabla 2. Imputación de causalidad de las sospechas de RAM reportadas	32
Tabla 3. Estimación de incidencia acumulada de RAM - Datos Demográficos	33
Tabla 4. Estimación de incidencia acumulada de RAM - Uso del Producto	33
Tabla 5. Estimación de incidencia acumulada de RAM - Uso de medicamentos concomitantes	34
Tabla 6. Estimación de incidencia acumulada de RAM - Enfermedades preexistentes	35
Tabla 7. Análisis comparativo de características basales y potenciales factores predisponentes de RAM – Datos Demográficos	36
Tabla 8. Análisis comparativo de características basales y potenciales factores predisponentes de RAM - Uso del producto	36
Tabla 9. Análisis comparativo de características basales y potenciales factores predisponentes de RAM - Uso de medicamentos concomitantes	37
Tabla 10. Análisis comparativo de características basales y potenciales factores predisponentes de RAM - Enfermedades preexistentes	38
Tabla 11. Uso de medicamentos concomitantes en pacientes que presentaron (o no) sospecha de RAM (según clase terapéutica)	39

Tabla 12. Características demográficas de la muestra	42
Tabla 13. Características demográficas de la muestra (según el sexo).	43
Tabla 14. Recomendaciones de uso reportadas (en orden descendente)	48
Tabla 15. Enfermedades concurrentes reportadas	49
Tabla 16. Antecedentes médicos familiares de relevancia	50
Tabla 17. Medicamentos concurrentes o recibidos en los últimos 3 meses según subgrupo terapéutico	51
Tabla 18. Medicamentos concurrentes o recibidos en los últimos 3 meses (detalle individual, en orden descendente)	52
Tabla 19. Consumo de frutas y verduras reportado en la población del estudio	53
Tabla 20. Patrones de uso de NEO-BB®	54
Tabla 21. Uso del producto NeoBB®	55

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Alcance de farmacovigilancia (1)	5
Figura 2. Productos convencionales y no convencionales (1)	6
Figura 3. Proceso de desarrollo de fármacos (7)	7
Figura 4. Distribución de la muestra según el sexo	44
Figura 5. Distribución muestral de la edad	44
Figura 6. Distribución muestral de la edad (según el sexo)	45
Figura 7. Distribución muestral del peso	45
Figura 8. Distribución muestral del peso (según el sexo)	46
Figura 9. Distribución muestral de la talla	47
Figura 10. Distribución muestral de la talla (según el sexo)	47

ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A: Matriz de consistencia	67
Anexo B: Operacionalización de Variables	68
Anexo C: Flujograma	72
Anexo D: Formulario de Consentimiento Informado	74
Anexo E: Entrevista de Selección	79
Anexo F: Entrevista de Seguimiento	83
Anexo G: Formulario Electrónico de Reporte de RAM	84
Anexo H: Diario de Paciente	86
Anexo I: Informe de comité de ética	88
Anexo J: Formulario de permiso de acceso para captación de pacientes	90

RESUMEN

Objetivos: El objetivo principal del presente trabajo de investigación fue determinar el perfil de seguridad del producto NEO-BB® Solución Gotas Pediátricas, con la finalidad de garantizar su consumo adecuado, así como determinar la frecuencia de reacciones adversas e identificar factores predisponentes asociados a las reacciones adversas reportadas. **Métodos:** Se obtuvo información de primera fuente, a través de cuestionarios aplicados a alguno de los padres o representante legal de niños con edad entre 1 a 3 años, enrolados en diferentes establecimientos farmacéuticos de Lima metropolitana, entre febrero a julio del 2019. **Resultados:** Durante el seguimiento de los 186 pacientes enrolados, se notificaron siete reportes de casos individuales que incluyeron un total de siete sospechas de RAM no graves (3,76 %). No se reportaron sospechas de RAM graves (serias). Las sospechas de RAM notificadas corresponden a reacciones listadas en el inserto del producto NEO-BB® Solución Gotas Pediátricas. Las sospechas de RAM fueron manejadas mediante la suspensión (n=4; 2,15 %), reducción de la dosis diaria de NEO-BB® Solución Gotas Pediátricas (n=1; 0,54 %) o continuación del tratamiento con Solución Gotas Pediátricas sin cambios (n=2; 1,08 %) y no se indicó tratamiento específico para la RAM. **Conclusión:** La información obtenida, nos permite establecer que el perfil de seguridad del producto permanece de acuerdo con la información autorizada en el inserto y no proveen razones para la actualización del inserto. El perfil de beneficio-riesgo de NEO-BB® Solución Gotas Pediátricas, se mantiene sin cambios y favorable.

Palabras clave: Perfil de seguridad, Reacciones adversas, factores predisponentes, frecuencia de reacciones adversas.

ABSTRACT

Objectives: The main objective of this research work was to determine the safety profile of the NEO BB® Pediatric Drops Solution product, in order to guarantee its adequate consumption, as well as determine the frequency of adverse reactions and identify predisposing factors associated with the Reactions Adverse reported.

Methods: Information was obtained from first source, through questionnaires applied to any of the parents or legal representative of children aged 1 to 3 years old, enrolled in different pharmaceutical establishments in Lima city, between February to July 2019.

Results: During the follow-up of the 186 patients enrolled, seven reports of individual cases were reported that included a total of seven suspicions of non-serious ADR (3,76%). There were no reports of severe (serious) ADR. The suspicions of reported RAM correspond to reactions listed in the patient package insert NEO-BB® Pediatric Drops Solution. Suspicions of ADR were managed by suspension (n = 4; 2,15%), reduction of the daily dose of NEO-BB® Pediatric Drops Solution (n = 1; 0,54%) or continuation of treatment with Pediatric Drops Solution without changes (n = 2; 1,08%) and no specific treatment for ADR was indicated. **Conclusion:** The information obtained allows us to establish that the product's safety profile remains in accordance with the information authorized in the insert and does not provide reasons for updating the insert. The benefit-risk profile of NEO-BB® Pediatric Drops Solution remains unchanged and favorable.

Keywords: Safety profile, adverse reactions, predisposing factors, frequency of adverse reactions.

I. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de investigación expone el tema de farmacovigilancia activa del producto farmacéutico Neo-BB® Solución Gotas Pediátricas, que refiere llegar a conocer y actualizar el perfil de seguridad del fármaco que contiene paracetamol 80 mg y clorfenamina maleato 0,50 mg presentado en un frasco gotero de 15 ml y cuyo registro sanitario es EN-02548.

Así mismo, como investigador; la principal razón de este tipo de estudio es dar a conocer nuevos datos e información, que permita establecer la frecuencia de reacciones adversas de este producto y actualizar la información provista en el inserto autorizado por la Autoridad Nacional de Medicamentos (ANM) del producto NEO-BB® Solución Gotas Pediátricas.

Por otro lado, el interés de conocer el perfil de seguridad de este producto, radica en que los ensayos clínicos en sus inicios no fueron realizados en una población de niños pequeños, por lo que se llevó a cabo el seguimiento en la fase post-comercialización aplicando Farmacovigilancia activa. Es de entender también la relevancia de este estudio, pues la autoridad nacional de medicamentos en el marco normativo que regula las actividades de Farmacovigilancia para medicamentos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, dispone la obligatoriedad para que los titulares de registro sanitario implementen un plan de farmacovigilancia activa para productos de Categoría III es decir, aquellos cuya información de eficacia y seguridad que sustente su uso no se encuentre en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales o en fichas técnicas de productos farmacéuticos registrados en países de alta vigilancia, bajo la misma forma farmacéutica, concentración de IFAs, vías de administración e indicaciones. En el capítulo I vemos la situación problemática que nos lleva a realizar esta investigación, el marco teórico que incluye conceptos más relevantes sobre esta tesis, también se menciona antecedentes donde las investigaciones expuestas anteriormente publicados en revistas científicas a nivel internacional y nacional, sirven de guía en este tema, seguido de la importancia y justificación de obtener conocimiento actualizado del producto farmacéutico, siendo el objetivo principal determinar el perfil de seguridad actualizado del producto, para el consumo adecuado de este medicamento.

En el capítulo II se presenta los materiales y métodos, donde se menciona el tipo de diseño, población muestra y muestreo, incluyendo los criterios de inclusión y exclusión, seguido de las variables. A continuación, las técnicas e instrumentos de recolección de datos que se usa, al igual el sistema informático especializado en farmacovigilancia que permitió la gestión adecuada de este tipo de información y datos para los resultados estadísticos. El procedimiento para la recolección de datos, los métodos de análisis estadísticos son de naturaleza descriptiva y exploratoria, y los aspectos éticos de la realización de este estudio se encuentran supervisados por un comité institucional de ética en investigación debidamente autorizado por el Instituto Nacional de Salud y la Autoridad nacional de medicamentos (Ex DIGEMID) en los aspectos regulatorios que corresponden.

En el capítulo III se presentan el análisis e interpretación de los resultados obtenidos estadísticamente y acompañados de sus respectivas tablas y gráficos.

En el capítulo IV, se encuentra las discusiones donde se contrasta los resultados obtenidos en esta investigación con los estudios vistos en los antecedentes, así como las conclusiones donde los logros e ideas relevantes que haya surgido en esta tesis, y para finalizar con recomendaciones que incluyen algunas sugerencias para futuros estudios, lo cual constituye el aporte de esta investigación.

- **Situación problemática**

La eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos es estudiada a través del método científico durante su etapa de investigación y desarrollo clínico, como también, una vez que los productos farmacéuticos son autorizados es decir post-comercialización.

La información sobre un fármaco reunida durante la fase de pre-comercialización es inevitablemente incompleta con respecto a las posibles reacciones adversas, por lo que la farmacovigilancia es necesaria en cada país, ya que hay diferencias etnográficas (y aún entre regiones de la nación) en la manifestación de reacciones adversas a medicamentos y otros problemas relacionados con los medicamentos (1).

El hecho de obtener la autorización para la comercialización de un nuevo producto farmacéutico no implica que su perfil de seguridad sea completamente conocido. Los ensayos clínicos (fases I, II y III) incluyen una cantidad de pacientes reducida para detectar RAM infrecuentes y, además, se conducen

durante limitados periodos de tiempo y además en condiciones estandarizadas que limitan la extrapolación de sus resultados a las condiciones de uso en la práctica clínica habitual. Más aún, las poblaciones especiales, tales como niños, ancianos, embarazadas o pacientes con múltiples comorbilidades suelen quedar excluidos de los programas de investigación clínica por razones éticas, pero no podría descartarse que por razones clínicas, reciban el medicamento en la etapa de comercialización (2).

Cuando el producto comienza a ser indicado por los profesionales de salud (médicos) o recomendados por Químicos farmacéuticos, según la condición de venta del producto farmacéutico no se dispone con toda la información sobre RAM raras, interacciones o toxicidad por uso crónico, incluyendo su impacto en la transmisión generacional por cambios genéticos. Por lo tanto, la vigilancia de la seguridad de los medicamentos es de vital importancia para lograr un mayor conocimiento sobre los mismos, identificar y gestionar riesgos importantes, proteger la salud pública y debe ser efectuada durante todo su ciclo de vida (3). Laboratorios Unidos S.A. es una empresa farmacéuticos que cuenta con la titularidad del registro sanitario del producto denominado NEO-BB® Solución Gotas Pediátricas (N° registro sanitario: EN02548 con fecha de autorización: 18/07/2008); una especialidad farmacéutica utilizada desde hace varios años en Perú y según las indicaciones vertidas en el contenido de su inserto aprobado por la ANM Autoridad Nacional de Medicamentos se usa debido a que combina reconocidos principios activos, para proporcionar alivio rápido de los síntomas del catarro, reacciones posteriores a la vacunación y afecciones pruriginosas en niños pequeños; también ayuda a reducir la fiebre y los dolores musculares con frecuencia asociados con los resfriados (4).

En la década de los noventa la entrega de Registro Sanitario a formulaciones que contenían asociación de fármacos a dosis fijas, no reunía todos los requisitos que se solicitan en la actualidad, por tanto, los productos se producían o ingresaban al Perú sin criterios para la evaluación y cumplimiento de su eficacia, seguridad y calidad, en el presente, según la reglamentación vigente, el titular del registro sanitario debe realizar la implementación de Farmacovigilancia activa del medicamento. Siendo así el producto NEO-BB® Solución Gotas Pediátricas no cuenta con un perfil de seguridad actualizado por

lo que se registrará a la norma para el trámite de reinscripción de su especialidad farmacéutica (5) (6).

En Perú, el abordaje de los aspectos de eficacia y seguridad de medicamentos es un tema que, a pesar de la normatividad establecida, se viene instaurando en forma pasiva; aspectos como ensayos clínicos, farmacovigilancia activa, pasiva e intensiva, bioequivalencia, etc. tienen un atraso en tiempo comparado con los países de alta vigilancia sanitaria de referencia de aproximadamente 50 años de ejecución.

Todo esto justifica emprender la investigación formal del problema que nos ocupa.

- **Marco Teórico referencial**

1. Farmacovigilancia

La Organización Mundial de Salud define «farmacovigilancia» como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

En el libro de Farmacovigilancia: “hacia una mayor seguridad en el uso de medicamentos”, se refiere que la farmacovigilancia abarca la vigilancia de la seguridad de especialidades medicinales, sangre y hemoderivados, medicamentos biológicos, hierbas, sustancias utilizadas para diagnóstico, como medios de contraste y sustancia radioactivas, vacunas y dispositivos médicos, tanto durante la fase de pre-comercialización como durante la fase post-comercialización (7).

La farmacovigilancia ha sustentado un desarrollo temprano durante los últimos treinta años bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud. En 2002, más de 65 países tenían sus propios centros de farmacovigilancia. La membresía del Programa para el Monitoreo Internacional de Drogas de la OMS está coordinada por el Centro Colaborador para el Monitoreo Internacional de Drogas de la OMS, conocido como el Centro de Monitoreo de Uppsala (siglas en inglés UMC) (1).

La farmacovigilancia ahora se basa firmemente en principios científicos sólidos y es parte integral de la práctica clínica efectiva. La disciplina necesita

desarrollarse aún más para cumplir con las expectativas del público y las demandas de la salud pública moderna (1).

Todo esto puede ser debido a diferencias en:

- la producción de medicamentos,
- la distribución y el uso (por ejemplo, indicaciones, dosis, disponibilidad),
- la genética, la dieta, las tradiciones de la población,
- la calidad y la composición (excipientes) de los productos farmacéuticos fabricados localmente,
- el uso de medicamentos no-ortodoxos (por ejemplo, plantas medicinales) que pueden presentar problemas toxicológicos, cuando se usan bien solos o en combinación con otros medicamentos.

Situaciones que denotan firmemente en la manifestación de la eficacia, seguridad y calidad de medicamentos para los pacientes.

2. Alcance de farmacovigilancia

El alcance de la farmacovigilancia ha crecido notablemente en los últimos tiempos y ahora se considera que incluye los siguientes dominios:

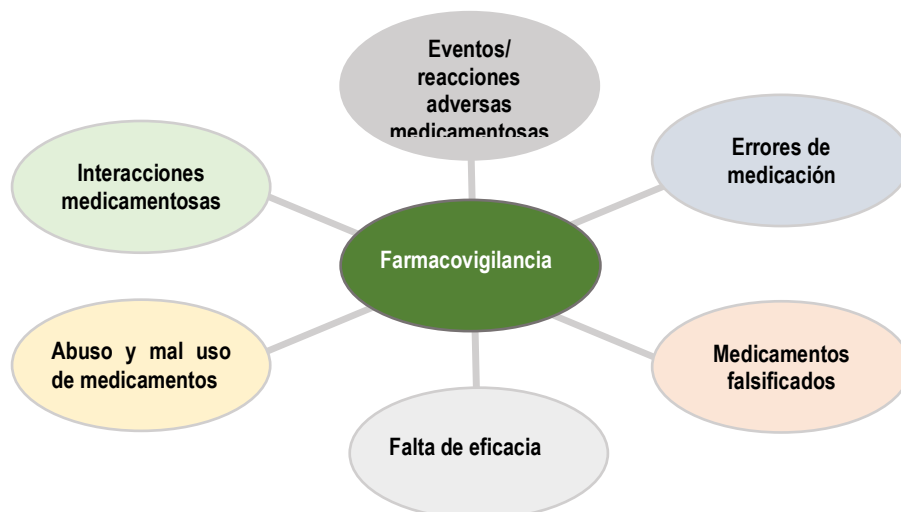


Figura 1. Alcance de Farmacovigilancia (1)

Los productos en cuestión van más allá de los medicamentos convencionales y también incluyen hierbas medicinales, otros productos tradicionales y

complementarios, productos biológicos, vacunas, productos sanguíneos y posiblemente dispositivos médicos (8).

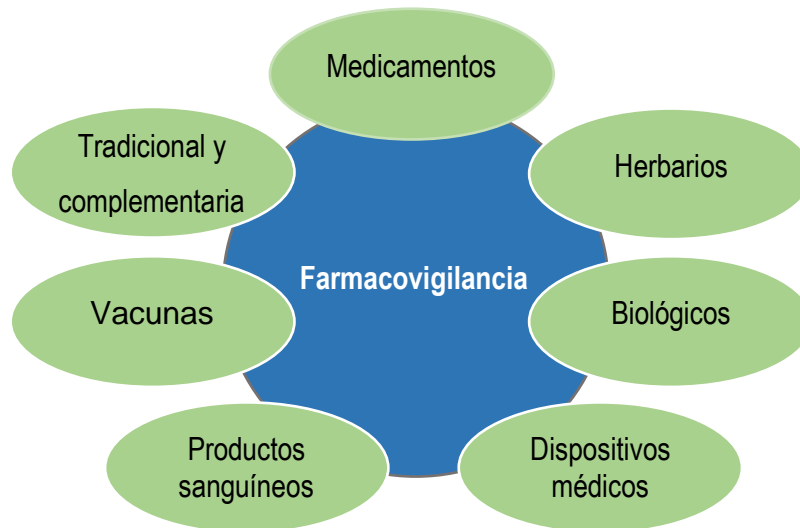


Figura 2. Productos convencionales y no convencionales (1)

3. Procesos de desarrollo de fármacos

- *Descubrimiento de un nuevo fármaco*

Se identifica un blanco molecular (receptores, enzimas, canales iónicos, genes) y posteriormente se diseña gran cantidad de moléculas que teóricamente pueden ejercer efecto en aquel blanco.

- *Estudios pre clínicos (Fase 0)*

La finalidad de esta fase pre-clínica es obtener información sobre la actividad farmacológica (eficacia) y tolerancia (seguridad), que proporcionen las pruebas necesarias para decidir si se realizara los estudios en los seres humanos. Estos estudios se realizan- *in vitro* y/o en animales de experimentación- *in vivo*.

- *Ensayos clínicos*

- *Estudios de fase I:* establece la *seguridad* del medicamento; adicionalmente se obtienen datos sobre los efectos biológicos y el

metabolismo y se establece el intervalo posológico aplicable al ser humano. (7) (9)

- *Estudios de fase II:* determina la potencial *eficacia y utilidad terapéutica* del fármaco en estudio pueden obtenerse más datos farmacocinéticos, especialmente sobre la eliminación metabólica. (7) (9)
- *Estudios de fase III:* conocida también como *utilidad comparada*, donde se completa el estudio del medicamento. Se amplía el número de pacientes y se trata de determinar la seguridad y la eficacia del medicamento en comparación con otro medicamento bien conocido. (7) (9)
- *Estudios de fase IV:* Son estudios que se llevan a cabo luego de que el fármaco ha sido comercializado para una determinada indicación. (7) (9)

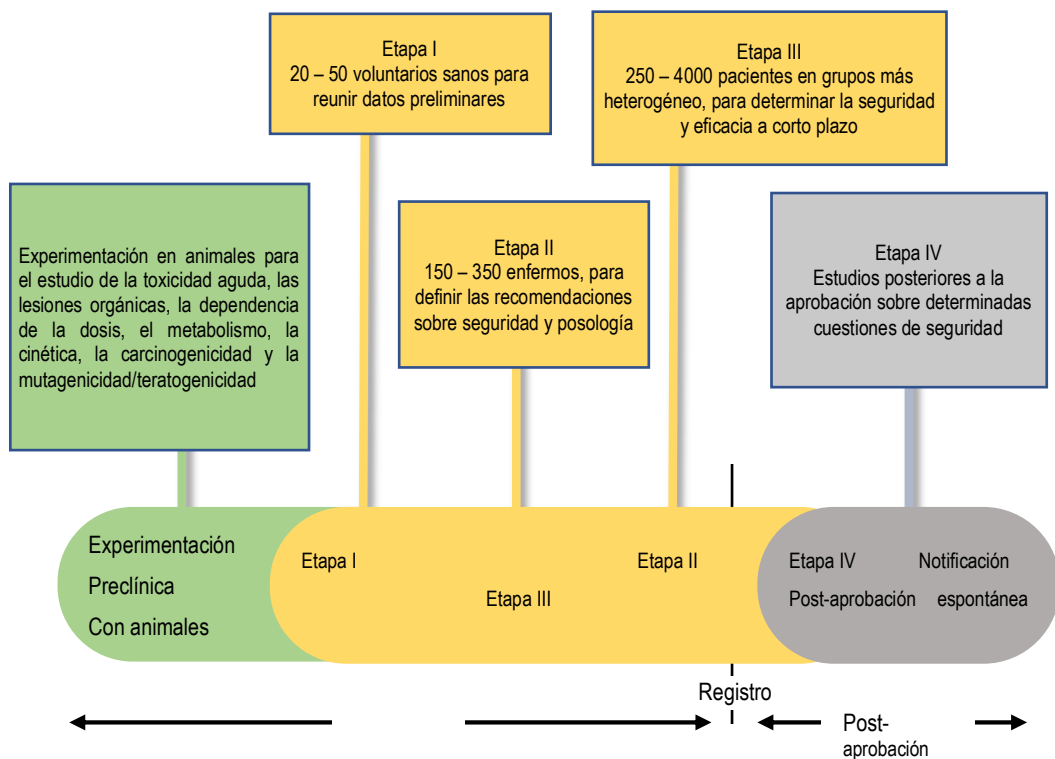


Figura 3. Proceso de desarrollo de fármacos (7)

4. Medicamento

Es un producto farmacéutico, utilizado en seres humanos, para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades o para la modificación de funciones fisiológicas.

- Como profesionales Químico farmacéuticos, sabemos que las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM); aseguran la no presencia de contaminantes, adulterantes y de productos de degradación, así como la buena calidad de excipientes.

5. Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM)

Los PRM son aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación. Abarca los siguientes:

- *Efectos adversos de medicamentos*: Según la definición del Uppsala Monitoring Center, efecto adverso a medicamentos es “cualquier respuesta a un medicamento que sea perjudicial e involuntaria, y que se presente a las dosis utilizadas normalmente en el ser humano como profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica”.
- *Uso inadecuado*: es el no administrar el medicamento de acuerdo a la dosis o en intervalos incorrectos, puede producir efectos adversos (7).
- *Dependencia y adicción*: Es la tolerancia, dependencia y reacciones de rebote a la suspensión del medicamento (7).
- *Sobredosis e intoxicación*: Puede ser causas de resultado de iatrogenia, conductas de abuso con fines recreativos, intencional o accidental (7).
- *Falta de efectividad terapéutica*: El efecto terapéutico de un medicamento se refiere a la su efectividad en una población real, en cambio la eficacia se refiere a la respuesta cualitativa y cuantitativa del fármaco en una población seleccionada por medio del ensayo clínico.
- *Medicamentos de calidad inferior a la norma establecida*: Puede ocurrir en errores en la fabricación que pueden ser accidentales o no (7).
- *Medicamentos ilegítimos*: Son aquellos que no se encuadran en el marco legal vigente: medicamentos falsificados, robados, vencidos, re-empacados, re-etiquetados, ingresados por contrabando (7).

- *Medicamentos falsificados*: Según la OMS, un medicamento falsificado es aquel “en el cual su rótulo e identificación han sido deliberada y fraudulentamente modificados con respecto a su naturaleza y/u origen”. La falsificación es tanto para el producto terminado como para las sustancias activas y excipientes (7).

6. Errores de Medicación

En error de medicación es un fallo en el proceso de tratamiento que produce o que puede producir un daño en el paciente.

Estos errores pueden producirse por: prescripción, etiquetado, envasado, nomenclatura del producto, dispensación, distribución, administración educación, monitorización y uso de los productos farmacéuticos (7).

7. Interacciones farmacológicas

Una Interacción Farmacológica se produce cuando la actividad o el efecto de unos fármacos se ven alterados por la presencia o por la acción de otro. En todas las interacciones hay por lo menos un fármaco objeto, cuya acción es modificada por la de otro, el fármaco precipitante, y en algunas ocasiones ambos fármacos pueden ser precipitantes y objetos a vez (10).

La efectividad y seguridad de muchos de los medicamentos objeto de la interacción puede establecerse por los valores de las concentraciones plasmáticas. Existen valores que delimitan la zona en que el fármaco actúa con cierta eficacia y seguridad (10).

En referencia con la incidencia, cuanto más medicamento toma un paciente, mayor es la probabilidad de que ocurra una reacción adversa (11).

8. Reacciones Adversas a Medicamentos

Según la OMS, "reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica". Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. En la actualidad se prefiere "efecto no deseado atribuible a la administración de..." y reservar la definición original de la OMS para el

concepto de acontecimiento adverso, el cual no implica necesariamente el establecimiento de una relación de causa a efecto (12).

9. Reacciones Adversas a Medicamentos en Niños

Los factores de riesgo que predisponen a los niños a desarrollar una reacción adversa a un medicamento pueden ser fisiológicos, indirectos o iatrogénicos.

- *Causas fisiológicas:*

Edad joven, por ejemplo, recién nacidos y bebés con las mayores diferencias fisiológicas que los adultos;

- *Causas indirectas:*

mayor prevalencia de polifarmacoterapia, por ejemplo, en la unidad de cuidados intensivos neonatales;

mayor duración de la estadía en el hospital, por ejemplo, niños con enfermedades congénitas o crónicas;

niños críticamente enfermos, por ejemplo, aquellos que tienen enfermedades neoplásicas

- *Causas iatrogénicas para un mayor riesgo:*

uso de medicamentos no autorizados y no marcados con muy poca información con respecto a la dosis apropiada, p. medicamentos utilizados en enfermedades huérfanas como la fibrosis quística;

número insuficiente de profesionales de la salud bien capacitados para tratar niños gravemente enfermos (13).

La ignorancia o la falta de conocimiento de las diferencias en la farmacoterapia pediátrica ha llevado a varias tragedias relacionadas con la medicina en el pasado.

La mayoría de ellos ocurrieron en los primeros años de vida, durante el período neonatal: p.e. sulfonamidas que causan kernicterus (daño cerebral severo relacionado con la hiperbilirrubinemia neonatal) y cloranfenicol que causan el síndrome del bebé gris (colapso cardiovascular) en el recién nacido. Otro ejemplo bien conocido es la exposición de mujeres embarazadas a la talidomida que condujo al nacimiento de niños con deformidad congénita (focomelia) (13).

Como consecuencia de estas tragedias, las agencias de medicamentos pidieron a los fabricantes que realizaran investigaciones de las medicinas previas a la comercialización mucho más extensas y exhaustivas. Se requirió que se investigara la eficacia y seguridad del medicamento en la población a la que se destina y comercializa (13).

La supervisión post-comercialización de la seguridad de los medicamentos ya disponibles en el mercado, incluidos los utilizados como "*off-label*". La evaluación de la farmacovigilancia pediátrica puede ser bastante limitada antes de la autorización debido a dificultades y deficiencias en los ensayos clínicos en la autorización previa de medicamentos para uso pediátrico. El tamaño de las muestras en los ensayos de fase I y II generalmente es pequeño e, incluso en los ensayos de fase III, el tamaño de la muestra casi siempre se basa en los puntos finales para la eficacia. Por lo tanto, el tamaño de la muestra limita la capacidad de observar reacciones menos comunes. Los eventos adversos serios a menudo son raros y, en general, no se observan en un programa de ensayos clínicos pediátricos, particularmente si hay un período de retraso antes del inicio o un desencadenante, como cambios en el crecimiento y el desarrollo. Las reacciones adversas en niños no se pueden predecir sobre la base de las observadas en adultos. Dadas estas limitaciones, se deben aprovechar todas las oportunidades para aumentar la información disponible del monitoreo de RAM y para organizar y comunicar esta información a la comunidad médica y al público (13).

La pediatría presenta un conjunto único de riesgos de errores de medicación, predominantemente debido a la necesidad de hacer cálculos de dosificación, que se basan individualmente en el peso, la edad o el área de superficie del cuerpo del paciente y su condición. Esto aumenta la probabilidad de errores, en particular los errores de dosificación. En el caso de los medicamentos potentes, cuando solo se requiere una pequeña fracción de la dosis de adultos para los niños, es muy fácil causar errores de dosificación de 10 veces o más, debido a un error de cálculo o a una mala colocación del punto decimal. Por ejemplo, Selbst et al. informaron un caso de un bebé de 10 meses que había recibido 10 veces la dosis correcta de teofilina intravenosa como resultado de un cálculo erróneo de la dosis del fármaco. Además, el registro incorrecto de los pesos de los pacientes y las dificultades que tienen los profesionales de la

salud para hacer cálculos aritméticos también podrían contribuir a una dosificación incorrecta (13).

10. Clasificación de las Reacciones Adversas según gravedad

Leve: Cuando la RAM no interfiere con la actividad regular del paciente y no necesita tratamiento.

Moderada: no necesariamente se suspende el medicamento sospechoso, porque lo se requiere el cambio del tratamiento.

Grave: Cuando la RAM amenaza la vida, requiere la suspensión del medicamento. Se requiere la administración de un tratamiento para tratar dicha RAM (7).

- a. Amenazan la vida o son mortales; podría haber peligro de muerte para el paciente por el uso o uso continuado del tratamiento Ejm. hemorragia gastrointestinal (7).
- b. Causan o prolongan la hospitalización; ejm anafilaxia, insuficiencia hepática o renal severas ocasiona la internación o prolongación hospitalaria (7).
- c. Causan incapacidad o discapacidad permanente; Produce *incapacidad persistente o permanente*, o daño estructural o funcional, afecta su actividad psíquica o calidad de vida del paciente. Ejm sordera causada por aminoglucosido. Produce *teratogenia*, anomalía congénita provocada por un tratamiento a la madre. Ejm focomielia por el medicamento talidomida (7).
- d. Están relacionados con abuso o dependencia; Requiere *tratamiento* para prevenir un daño permanente. Ejm sobredosis de paracetamol que causa hepatotoxicidad, su tratamiento con acetilcisteína para prevenir daño hepático permanente (7).

Mortal: La RAM contribuye directamente a la muerte del paciente. Se tiene que tener en cuenta lo siguiente:

- El fármaco y el evento adverso
- El evento adverso y la muerte

Los eventos adversos graves y mortales deben ser comunicados rápidamente a la autoridad reguladora (7).

11. Clasificación de Reacciones Adversas según su frecuencia

La estimación del número de RAM observadas entre la cantidad de personas expuestas al tratamiento (14).

Muy frecuente	> 10%	> 1:10
Frecuente	1% - 10%	1:10 a 1:100
Poco frecuente	0,1% - 1%	1:100 a 1:1000
Raro	0,01% - 0,1%	1:1000 a 1:10000
Muy raro	0,001% - 0,01%	1:10000 a 1:100000

12. Plan de Farmacovigilancia

El plan de farmacovigilancia según la Guía ICH E2E (guías del Comité Internacional de Armonización) debe basarse en las especificaciones de seguridad. La especificación y el plan se pueden escribir como dos partes del mismo documento. El plan normalmente sería desarrollado por el patrocinador y puede discutirse con los reguladores durante el desarrollo del producto, antes de la aprobación (es decir, cuando se presente la solicitud de comercialización) de un nuevo producto, o cuando surge un problema de seguridad después de la comercialización. Puede ser un documento independiente, pero los elementos también podrían incorporarse en el Documento Técnico Común (DTC) o también conocido como dossier del producto farmacéutico (15).

Para los productos en los que no han surgido preocupaciones especiales, la farmacovigilancia de rutina* como se describe en esta guía debe ser suficiente para el monitoreo de seguridad posterior a la aprobación, sin la necesidad de acciones adicionales (por ejemplo, estudios de seguridad). Sin embargo, para productos con importantes riesgos identificados, riesgos potenciales importantes o información faltante importante, se deben considerar acciones adicionales diseñadas para abordar estas inquietudes (6) (15).

La información de seguridad de un producto farmacéutico debe actualizarse a medida que se cuente con nueva información importante sobre seguridad (6) (15).

13. Paracetamol (Acetaminofén)

Grupo farmacoterapéutico: analgésicos y antipiréticos: anilidas;

Código ATC: N02BE51.

El paracetamol es un fármaco analgésico que también posee propiedades antipiréticas. El mecanismo de la acción analgésica no está totalmente determinado. El paracetamol puede actuar predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central y en menor grado bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico. La acción periférica puede deberse también a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o a la inhibición de la síntesis o de la acción de otras sustancias que sensibilizan los nociceptores ante estímulos mecánicos o químicos. Probablemente, el paracetamol produce el efecto antipirético actuando a nivel central sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura, para producir una vasodilatación periférica que da lugar a un aumento de sudoración y de flujo de sangre en la piel y pérdida de calor. La acción a nivel central probablemente está relacionada con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

Es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas. Se desconoce su mecanismo exacto de acción, aunque se sabe que actúa a nivel del SNC y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico. Se cree que aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de ciclooxigenasas en el SNC (específicamente la COX-3). Sin embargo, el acetaminofén no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos (16).

El acetaminofén estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos. Su acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE-1 en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación (17).

Farmacocinética: Por vía oral su biodisponibilidad es del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%. El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto

máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas. El metabolismo del paracetamol experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 g. El paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%), siendo eliminado mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con el ácido sulfúrico y la cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños). Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión (16) (17).

14. Clorfeniramina

Grupo farmacoterapéutico: Antihistamínicos para uso sistémico

Código ATC: R06AB54

El maleato de clorfenamina es un antagonista de los receptores H1 de la Histamina, que se administra por vía oral para el alivio sintomático de las reacciones de hipersensibilidad y prurito cutáneo (16) (17).

Es un antihistamínico (antagonista H1) que inhibe competitivamente estos receptores. Además, presenta una acción anticolinérgica por la que se impiden las respuestas a la acetilcolina mediadas vía receptores muscarínicos. Así, tiene un efecto secante de la mucosa nasal, proporcionando alivio de la rinorrea (16) (17).

El maleato de clorfenamina se absorbe de manera relativamente lenta, a partir del tracto gastrointestinal, alcanzándose las máximas concentraciones plasmáticas entre 2,5 a 6 horas tras la administración oral. La biodisponibilidad es baja, del 25 al 50%. Parece sufrir un considerable mecanismo de primer paso. Aproximadamente el 70% de la clorfenamina circulante se une a proteínas plasmáticas. Existe una variabilidad interindividual en la farmacocinética de la clorfenamina; se han comunicado valores de vida media entre 2- 43 horas. El maleato de clorfenamina se metaboliza de forma extensiva. Los metabolitos incluyen desmetil y didesmetil clorfenamina. El

medicamento inalterado y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina; dependiendo la excreción del pH urinario y de la velocidad de flujo. Se ha comunicado una duración de acción de 4 a 6 horas, que es más corta de la que se puede prever a partir de los parámetros farmacocinéticos (16) (17).

En niños se ha observado una rápida y extensiva absorción, un rápido aclaramiento y una vida media más corta (16) (17).

15. NEO-BB® Solución Gotas Pediátricas

Grupo farmacoterapéutico: Antihistamínico, Analgésico y Antipirético

Código ATC: R05X

Según refiere el inserto autorizado del producto NEO-BB® Solución Gotas Pediátricas, es la combinación de la acción de un antihistamínico (clorfenamina maleato) con un analgésico y antipirético (paracetamol).

El medicamento se presenta en envase frasco gotero de PEBD color blanco opaco x 15 ML, cuya composición es la siguiente:

Sustancia	Concentración
Acetaminofén (Paracetamol)	80,0 mg
Clorfenamina maleato	0,50 mg
Excipientes: Polietilenglicol 400, glicerina, sucralosa, ácido cítrico anhidro, citrato de sodio, Metabisulfito de sodio, colorante amarillo FDC N° 6, esencia de limón, esencia de menta piperita, esencia de miel, agua purificada, c.s.p.	1 mL

Perfil de Seguridad: Las siguientes corresponden a las RAM asociadas al uso de NEO-BB® Solución Gotas Pediátricas:

Puede causar somnolencia y excitación especialmente en niños.

Riesgo de reacciones adversas serias en la piel como dermatitis alérgica, erupción, prurito, urticaria, edema, Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica y Pustulosis Exantémica generalizada aguda (4).

Se ha asociado al acetaminofén con el riesgo de síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática generalizada aguda, las cuales pueden resultar en la muerte (18). El uso excesivo de acetaminofén puede ocasionar lesiones hepáticas graves, que pueden

conducir a insuficiencia hepática, trasplante de hígado y la muerte. Su uso en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático. En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén. Asimismo, se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal grave (19).

No es recomendable su uso por más de tres días (4).

- **Estudios antecedentes**

Antecedentes internacionales

OMS (2012), Señala en su publicación “Vigilancia de la seguridad de los medicamentos: Sistema de notificación para el público en general” que tiene como **objetivo** proporcionar las directrices prácticas sobre cómo configurar los sistemas nacionales para los consumidores notifiquen las reacciones adversas a los medicamentos. en la búsqueda de nuevas señales y de buena calidad, fueron las reacciones adversas de tipo inesperadas y poco frecuentes a medicamentos, las que han sido identificadas a través de la “notificación espontánea” mayormente por profesionales médicos desde los inicios de la instauración de los sistemas de Farmacovigilancia y luego de que los titulares del registro sanitario inicie la comercialización de los mismos; se reconoce así mismo la infra-notificación como problema; planteando incluso la notificación directa por parte de los pacientes o consumidores (como fuente adicional de información) (20).

IBEAS (2012), Estudio de “prevalencia de efectos adversos en hospitales de Latinoamérica” consta con la colaboración entre los gobiernos de Argentina, Colombia, Costa Rica, México y Perú, el Ministerio de Sanidad y Política Social de España, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Fue aprobado por el Comité Ético de OPS y por el de cada uno de los países implicados; se determinó en un ámbito de 35 hospitales de 5 países: Argentina, Colombia, Costa Rica,

México y Perú, tiene como **objetivo** describir las características metodológicas del estudio a través del análisis de los efectos adversos identificados. El diseño consiste en utilizar la revisión de la historia clínica el cual consiste en seleccionar a todos los pacientes de cualquier edad ingresados en el momento del estudio (una semana del mes de septiembre), independientemente de la causa del ingreso o la especialidad o el servicio. Adicionalmente, sobre una muestra del 10% de los sujetos incluidos en el estudio de prevalencia, seleccionados aleatoriamente, se repitió el estudio utilizando un diseño de cohortes retrospectivo. La **metodología** fue similar a la utilizada en los estudios retrospectivos, salvo que se estudiaban únicamente las 24 horas anteriores al proceso de revisión, independientemente del tiempo de duración del ingreso, buscando EA prevalentes. Como **resultado** la prevalencia global de pacientes con algún EA fue de un 10,5%. La prevalencia de EA fue de 11,85%. **Concluyen** que el diseño transversal es eficiente en tiempo y recursos y fácil de realizar (21) (22) (23).

Picon et al. (2013), realizaron un ensayo clínico doble ciego aleatorizado “Symptomatic treatment of the common cold with a fixed-dose combination of paracetamol, chlorfenamine and phenylephrine: a randomized, placebo-controlled trial”, teniendo como **objetivo** demostrar la eficacia de una combinación de dosis fija de paracetamol, clorfenamina y fenilefrina en la reducción de síntomas gripales en un régimen tanto de la evaluación objetiva de los síntomas por parte de los investigadores y los informes subjetivos proporcionados por los pacientes. Este estudio tuvo como **metodología** enrollar 146 individuos de 18 a 60 años que hayan tenido un resfrío moderado a severo. Después de una examinación clínica y prueba de laboratorio los individuos son asignados aleatoriamente para recibir la dosis de combinación (73) o placebo (73), cinco capsular por día por 48 a 72 horas. Los **resultados** finales revelaron que ambos grupos experimentaron una importante reducción en la puntuación total de síntomas, tanto como se evaluó por los investigadores y según lo informado por los propios pacientes, un resultado que puede atribuirse al hecho de que el resfriado común es una enfermedad autolimitante. La rápida

reducción de los síntomas se opone a la demostración de las diferencias entre los grupos al final del tratamiento (48 a 72 horas). Por lo tanto se **concluye** que, el hecho de que el grupo de tratamiento tenía una diferencia estadísticamente significativa del grupo de placebo en este punto de tiempo compatible, se evidencia la eficacia del fármaco de estudio (24).

Krishnaprasad K et al. (2012) realizaron el estudio “Health outcome and safety assessment of a fixed dose combination of Amantadine, Paracetamol, Chlorpheniramine maleate, and Phenylephrine introduction in India: A prescription event monitoring study” con el **objetivo** de evaluar el posible impacto de una combinación a dosis fija de amantadina, acetaminofén, clorfeniramina y fenilefrina sobre el perfil de seguridad en pacientes con sospecha de síntomas por gripe. El **método** consiste en enviar un folleto de estudio de monitoreo de eventos de prescripción, que contiene una carta de presentación para el médico, un formulario de informe de PEM y un diagrama de flujo del estudio con una hoja de registro del paciente, a estos médicos prescriptores, solicitando información sobre cualquier 'evento' que ocurrió durante el período de observación de la prescripción. El horario de dosificación fue de 2,5 ml cuatro veces al día, para niños que pesen 10 kg, con una dosis de Amantadina de 5 mg / kg / día como recomendación, del mismo modo para adultos, se administró una tableta cuatro veces al día durante al menos cinco días. Como **resultado** los datos de 337 pacientes estaban disponibles al final del período de observación. Entre los pacientes a los que se prescribió la combinación, el 56% de los pacientes pertenecían al grupo de edad de 2 a 10 años, con un 3,6% de edad > 50 años. Ninguno de los pacientes reportó RAM graves. La mayoría de los pacientes (60%) iniciaron la terapia combinada dentro de las primeras 24 horas del inicio de los síntomas. A pesar que una proporción significativa de los pacientes (24,9%) tenían antecedentes de alergia/rinitis concurrente, algunos de ellos (4,1%) informaron de la ausencia de mejoría y tuvo que ser complementado con antibióticos. **Concluyen** que, la terapia combinada fue encontrada como segura y bien tolerada cuando fue administrada a los pacientes dentro de las primeras 24 a 48 horas del inicio de los síntomas (25).

Antecedentes nacionales

Sardón B. (2017), Bachiller de Farmacia y Bioquímica, en su estudio intitulado “Prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos establecimientos de la Dirección General de Salud - Tacna” tuvo como **objetivo** determinar la prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos, usando como **método** la recolección de los reportes de sospecha de reacciones adversas, el estudio de tipo descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal incluyó a 59 pacientes, 30 mujeres (50,85 %) y 29 hombres (49,15 %), de datos tomados de enero 2013 a junio 2016. Del total de pacientes, como **resultado** la prevalencia de reacciones adversas fue del 6,6 %. **Concluyendo** que la tasa de reacciones adversas al tratamiento de la tuberculosis fue alta El autor así mismo señala que a pesar de algunas limitantes, se cumplieron con los objetivos planteados (26).

Dávila E. y Estrada S. (2014), ambos bachilleres de Farmacia y Bioquímica, en su estudio para optar el título profesional de Químico Farmacéutico “Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en la división de medicina del Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú “Luis N. Sáenz” a través del análisis de la información clínica registrada y recabada durante el año 2013, aplicando como **método** la vigilancia Intensiva, recopilación de información clínica registraron todos aquellos efectos adversos que pudieran ser interpretados como inducidos por medicamentos. La muestra consistió en analizar 329 casos, detectándose 48 casos de RAM, obteniéndose como **resultado** una incidencia de 14,59 %; con predominio en mujeres con 15,75 %, y según la edad, el grupo de 25 - 39 años con 22,58 %. Se **concluye** que el género más afectado fue el femenino (27).

Yori M. y Palomino C. (2019), en su estudio para obtener el título profesional de médicos cirujanos “Frecuencia y características de reacciones adversas a medicamentos e interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados en un Hospital de tercer nivel en Lima-Perú”,

específicamente en pacientes del hospital Cayetano Heredia, con el **objetivo** de determinar la frecuencia y características de las reacciones adversas a medicamentos e interacciones farmacológicas. La **metodología** del estudio descriptivo de tipo transversal, es utilizando datos obtenidos a partir de historias clínicas durante un periodo de 3 días, se registraron las sospechas de reacciones adversas y se determinó la imputabilidad, severidad y previsibilidad. El **resultado** indicó 22 reacciones adversas a medicamentos en 17 de los 386 pacientes hospitalizados (4,4%), siendo las más frecuentes las moderadas (54,54%) y no previsibles (77,27%). Como **conclusión** la prevalencia de interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados es mayor a la prevalencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados (28).

Amado-Tineo J. et al. (2014), en el estudio “Reacción adversa a medicamentos como causa de hospitalización de emergencia de adultos mayores” El **objetivo** es describir de la medicación habitual, potencialmente inadecuada y reacciones adversas como causa de hospitalización. El **método** es el estudio descriptivo en hospitalizados de 65 años o más, en emergencia del hospital Rebagliati. A través de un muestreo sistemático de 238 pacientes. Entrevista a paciente o cuidador y revisión de historia clínica. Como **resultado** discriminaron características demográficas de los pacientes para masculino 47,1 %, edad promedio 78,36 ($\pm 7,83$) años; 238 pacientes recibían 731 fármacos (en promedio, 3 fármacos por paciente), de los ingresos, se determinó una incidencia de 7,6 % que tenían como causa probable reacción adversa a medicamentos para su ingreso hospitalario. En **conclusión**, la medicación habitual más frecuente fue cardiovascular, alta frecuencia de medicación potencialmente inadecuada y reacción adversa a medicamentos como causa de ingreso (29).

Mauricio N. (2019), en su estudio para obtener el título profesional de Químico farmacéutico “Patrones de uso, factores predisponentes y potenciales reacciones adversas de Flagyzol óvulo vaginal distribuido por una droguería de la ciudad de Lima” cuyo **objetivo** es la determinación de

patrones de uso que pudieran ocasionar potenciales reacciones adversas. El **método** consistió en un muestreo continuo y probabilístico se seleccionaron usuarias del producto con edad mayor a 18 años, haciéndoseles un seguimiento a través de cuestionarios de datos. Obteniendo como **resultado** una incidencia para el ardor vaginal del 1,28% y sangrado vaginal del 0,32%. **Concluye** en no haber encontrado relación entre los patrones de uso y factores predisponentes hacia la manifestación de estas reacciones adversas (30).

- **Importancia y justificación de la investigación**

Esta investigación se justifica en los siguientes aspectos:

a. Aspecto de Salud

Permite el mejor uso y aplicación idónea del producto dado que el mismo está indicado a la preservación de la salud a poblaciones infantiles

b. Aspecto Normativo

Porque permite cumplir con las normativas vigentes, a saber:

- Ley 29459, Ley de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios relacionado a Farmacovigilancia
- Resolución Ministerial 539-2016, NTS N° 123 MINSA/DIGEMID que regula la actividad de farmacovigilancia y tecnovigilancia de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios.
- Decreto Suprema 016-2013-SA, que los titulares de registro sanitario, deberán implementar un plan de desarrollo de Farmacovigilancia activa de sus especialidades farmacéuticas.

c. Aspecto teórico

Permite el conocimiento actualizado sobre el perfil de seguridad de NEO-BB® solución gotas pediátricas

- **Objetivo del estudio**

Objetivo General

Determinar el perfil de seguridad actualizado del producto NEO BB® Solución Gotas Pediátricas, utilizando la Farmacovigilancia activa.

Objetivos Específicos

1. Determinar la incidencia acumulada de RAM asociadas al producto.
2. Identificar factores predisponentes asociados a las RAMs reportadas.
3. Contrastar los hallazgos de seguridad identificados en la Farmacovigilancia activa con la información autorizada y vigente (inserto) del producto.

- **Hipótesis**

No se efectuará testeo de hipótesis, debido a que el Plan de Farmacovigilancia Activa es de carácter descriptivo.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Enfoque y diseño

El presente trabajo fue un estudio de tipo observacional, diseño descriptivo, con temporalidad prospectivo, no controlado.

2.2. Población, muestra y muestro

La población del marco estuvo constituida por los pacientes ambulatorios, niños de 1 a 3 años de edad; que adquirieron, de manera directa o través del familiar directo (padre, madre o representante legal), según corresponda, el producto farmacéutico Neo-BB[®] Solución Gotas Pediátricas en alguna de las farmacias y boticas autorizadas en la ciudad de Lima Metropolitana.

La muestra fue un total de 186 pacientes reclutados para este plan de Farmacovigilancia activa. El reclutamiento de pacientes se realizó en farmacias y boticas debidamente autorizadas ante la ANM y autorización por medio escrito, su permiso para abordar a los pacientes que fueron dispensados con el producto.

El muestreo fue de tipo “consecutivo” y, por lo tanto, de carácter no probabilístico. Se invitó a participar a aquellos individuos que cumplan con los criterios de elegibilidad, a medida que acudían a las farmacias y boticas autorizadas para adquirir el producto Neo-BB[®] solución gotas pediátricas durante el periodo de reclutamiento. Se estimó que el periodo de reclutamiento y recolección de datos tendrá una duración aproximada de 6 meses.

2.2.1. Criterio de Inclusión:

Los pacientes elegibles para su participación en Farmacovigilancia Activa deberán cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión:

- Paciente (de sexo femenino o masculino) con edad de 1 a 3 años que recibirá tratamiento con Neo-BB[®] Solución Gotas Pediátricas.
- Aceptación para el cumpliendo con los procedimientos del Plan de Farmacovigilancia activa por parte del familiar directo (padre, madre o representante legal), según corresponda.

- Capacidad de entendimiento del consentimiento informado por parte del familiar directo (padre, madre o representante legal), según corresponda.
- Capacidad de entendimiento del consentimiento informado por parte del familiar directo (padre, madre o representante legal), según corresponda.
- Aceptación libre por parte del familiar directo (padre, madre o representante legal), según corresponda, a través de la firma del consentimiento informado para la participación de su menor hijo en el plan de Farmacovigilancia Activa.

2.2.2. Criterios de exclusión:

Los pacientes que cumplan con al menos uno de los siguientes criterios no deberán ser incluidos en Farmacovigilancia Activa:

- Paciente con antecedentes de hipersensibilidad (alérgica) a alguno de los componentes del producto farmacéutico NEO-BB® Solución Gotas Pediátricas.
- Paciente hospitalizado debido a cualquier enfermedad o condición al momento del proceso de selección.
- Pacientes que presenten problemas respiratorios tales como: asma, bronquitis crónica.
- Pacientes con enfermedades cardíacas severas; presión arterial alta.
- Pacientes con insuficiencia renal-hepática.
- Paciente con diagnóstico de hipertiroidismo o diabetes
- Paciente con diagnóstico de glaucoma.

2.3. Variables de estudio

Las variables consideradas en la tesis referida al producto Neo-BB® Solución Gotas Pediátricas de la presente investigación, son las siguientes:

- a. Farmacovigilancia Activa
 - Desarrollo de RAM
 - Información vigente sobre la RAM
- b. Factores predisponentes
 - Edad

- Sexo
 - Peso
 - Otras enfermedades
 - Uso de otros medicamentos
 - Alimentación no balanceada
- c. Patrones de uso:
- Origen de uso
 - Dosis de administración
 - Forma de administración del medicamento
 - Líquido que ayuda a pasar el medicamento

2.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La presente investigación tiene como instrumento el FORMULARIO ELECTRÓNICO DE CAPTURA DE DATOS (CRF siglas en inglés de *Case Report Form*) y el FORMULARIO ELECTRÓNICO DE REPORTE DE RAM; los cuales fueron revisados y aprobados por medio del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Organización no gubernamental Investigaciones Médicas en Salud (INMENSA) y por la Autoridad Nacional de Medicamentos (ver Anexo H).

La información a recoger es de carácter socio-demográfica y de características de consumo hacia la intervención farmacológica en estudio; se basa normalmente en planteamientos debidamente validados (OMS, INS, INEI).

2.5. Procesos de recolección de datos

2.5.1. Autorización y coordinaciones previas para la recolección de datos

Estos establecimientos farmacéuticos (localizados en la ciudad de Lima metropolitana) se encuentran debidamente autorizados ante la Autoridad Nacional de Medicamentos y han autorizado, su permiso para abordar a los familiares directos (padre, madre o representante legal) de los pacientes que sean dispensados con el producto farmacéutico NEO-BB® Solución Gotas Pediátricas (ver Anexo I)

Tabla 1. Lugares de enrolamiento

Nombre del establecimiento farmacéutico	N° de Locales	Dirección	Cuidad
Botica de la Clínica San Pablo - Monterrico	1	Monterrico	Lima
Botica Policlínico Santa Isabel	1	Chorrillos	Lima
Boticas Farma San Bartolomé	4	Varios distritos	Lima
Botica AVI PHARMA S.A.C.	1	La Victoria	Lima
Farmacia Virgen de la Puerta	1	San Miguel	Lima
Boticas de la Posta de Salud Santa Isabel	1	Chorrillos	Lima
Boticas HOLLYWOOD	28	Varios distritos	Lima

2.5.2. Aplicación de instrumento de recolección de datos

El Plan de Farmacovigilancia Activa se desarrolló en 2 (dos) etapas consecutivas:

1º. Entrevista de Selección

Ocurrió en el Día 1 de la participación del paciente en el Plan de Farmacovigilancia Activa y se inició a través de la toma del consentimiento informado. Una vez finalizada la toma del consentimiento informado, se confirma los criterios de elegibilidad para el Plan de Farmacovigilancia Activa.

2º. Entrevista de Seguimiento

Entrevista de seguimiento 1: Durante esta etapa, se coordinó con el familiar directo (madre y/o padre o representante legal) para una entrevista presencial o telefónica en el Día 2 de su participación en el programa. En la “Entrevista de Seguimiento” se revisó y verificó el cumplimiento del tratamiento en el “Diario del Paciente”, y si el paciente presentó RAM y/o error de medicación durante el tratamiento con Neo-BB®.

Entrevista de seguimiento 2: Durante esta etapa, se coordinó con el familiar directo (madre y/o padre o representante legal) para una entrevista presencial o telefónica en el Día 5 posterior al día de la última toma del producto farmacéutico. En esta “Entrevista de Seguimiento” se revisó y verificó el cumplimiento del tratamiento en el “Diario del Paciente”, y si el

paciente presentó RAM y/o error de medicación durante el tratamiento con Neo-BB®.

Entrevista de seguimiento 3: Durante esta etapa, se coordinó con el familiar directo (madre y/o padre o representante legal) para una entrevista presencial o telefónica en el Día 10 posterior al día de la última toma del producto farmacéutico. En esta “Entrevista de Seguimiento” se revisó y verificó el cumplimiento del tratamiento en el “Diario del Paciente”, y si el paciente presentó RAM y/o error de medicación durante el tratamiento con Neo-BB®. (Ver Anexos D, E, G)

Si el paciente presentó una sospecha de RAM y/o error de medicación, se solicitó la mayor cantidad posible de información sobre el caso y complementó el “Formulario Electrónico de Reporte de RAM” (ver Anexo F)

Si el paciente no presentó sospecha de RAM y/o error de medicación, se registrará dicha situación en la página correspondiente del CRF.

Una vez terminada la “Entrevista de Seguimiento” 3, se consideró que el paciente ha finalizado su participación en el Plan de Farmacovigilancia Activa.

Todo paciente enrolado no puede pasar a la etapa siguiente sin haber finalizado la etapa anterior. Para cada paciente, su participación en el Plan de Farmacovigilancia Activa comenzará en el momento en que el proceso de firmas del consentimiento informado haya finalizado y finalizará una vez que la entrevista de seguimiento haya sido realizada. El Plan de Farmacovigilancia Activa finalizará en la fecha en que la entrevista de seguimiento haya sido realizada al último paciente reclutado.

Registro de los procedimientos

Para cada uno de los procedimientos anteriormente descritos, se ingresó las observaciones en las respectivas páginas del CRF del paciente. Para el procedimiento de notificación de sospechas de RAM y error de medicación, se registra los datos del caso en el “Formulario Electrónico de Reporte de RAM”. (proceso realizado por los profesionales médicos del equipo que otorga soporte de la gestión de Farmacovigilancia de la empresa PHARM & BIOCH E.I.R.L.- Ver Anexo F)

Todas las sospechas de RAM y errores de medicación se recopilaron desde el momento en que el paciente firmó el consentimiento informado hasta un máximo de 10 días posteriores del uso.

Ingreso de Datos en el CRF

Se ingresó los datos recolectados sobre cada paciente reclutado en el Formulario Electrónico de Captura de Datos (CRF) del sistema informático JAZZ CLINICAL, un sistema de base de datos validado por la FDA, basado en la web y diseñado para la captura, almacenamiento, análisis y reporte electrónico de datos de estudios clínicos.

El CRF es una interfaz electrónica que se utilizó para capturar los datos de los pacientes en las diferentes etapas de este Plan de Farmacovigilancia Activa y presenta la misma funcionalidad que un “Cuestionario de Recolección de Datos”.

Todos los datos capturados en el CRF fueron migrados a la Base de Datos Clínica del Plan de Farmacovigilancia Activa, localizada en un servidor dedicado y protegido.

2.6. Métodos de análisis estadísticos

Método de cálculo: Se ha determinado que una muestra de 171 pacientes es suficiente para detectar una RAM con una probabilidad del 50%, asumiendo un nivel de significación (α) del 5%. De todas maneras, el tamaño muestral final ha sido aumentado a **186 pacientes**, considerando una potencial pérdida de seguimiento del 10%.

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el (software Piface, versión 1.76). La fórmula para el cálculo del tamaño muestral, basado en el test para una proporción, es la siguiente:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 * p * q}{d^2}$$

En donde:

Parámetro	Valor	Descripción
$z_{\alpha/2}$	1,96	Nivel de confianza del 95%
p	0,50	50 Probabilidad estimada de reporte de una RAM
q	0,50	1-p
d	0,075	Precisión (margen de error \pm 7,5%)

2.7. Aspectos bioéticos

Esta tesis fue aprobada por medio del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Organización no gubernamental Investigaciones Médicas en Salud (INMENSA) y por la Autoridad Nacional de Medicamentos Ver Anexo H.

III. RESULTADOS

Se ha incorporado un total de 186 pacientes. Todos los pacientes seleccionados cumplieron con los criterios de selección, por lo tanto, no hubo fallas de selección.

Se ha logrado un seguimiento completo de todos los pacientes seleccionados durante el periodo establecido en la investigación, por lo cual no hubo discontinuación de pacientes debido a falta de adherencia a los procedimientos del trabajo ni tampoco pérdida de seguimiento.

Reacciones Adversas (RAM)

1. Imputación de causalidad

Tabla 2. Imputación de causalidad de las sospechas de RAM reportadas

ID Paciente	RAM (MedDRA)	Parámetros de Evaluación del Algoritmo de Causalidad							Puntaje Total (*)	Categoría de Causalidad	Gravedad
		Secuencia temporal (cronología)	Conocimiento previo (bibliografía)	Efecto tras retirada del medicamento	Reexposición al medicamento	Existencia de causas alternativas al medicamento	Factores contribuyentes	Exploraciones complementarias			
NBB-163	Somnolencia	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Leve
NBB-164	Somnolencia	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Moderado
NBB-167	Somnolencia	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Moderado
NBB-172	Somnolencia	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Leve
NBB-175	Somnolencia	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Leve
NBB-181	Somnolencia	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Moderado
NBB-186	Somnolencia	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Moderado

*La relación causal fue imputada según el algoritmo de causalidad autorizado por DIGEMID

A continuación, se describe el análisis de imputación de causalidad de las sospechas de RAM reportadas:

2. Análisis de RAM

La incidencia acumulada de sospechas de RAM se detalla en las siguientes tablas:

Tabla 3. Estimación de incidencia acumulada de RAM - Datos Demográficos

Características	No presentó RAM (n=179)	Presentó RAM (n=7)
Edad años, media (DE)	1,65 (0,71)	1,86 (0,69)
Sexo masculino, N (%)	83 (46,4)	3 (42,9)
Sexo femenino, N (%)	96 (53,6)	4 (57,1)
Peso (kg), media (DE)	11,94 (1,98)	11,89 (1,08)
Talla (cm), media (DE)	84,03 (8,97)	85,14 (4,81)
IMC (kg/m ²), media (DE)	17,05 (2,62)	16,41 (0,98)

Ref.: DE: desvío estándar, RIC: rango Intercuartil

Tabla 4. Estimación de incidencia acumulada de RAM - Uso del Producto

Características	No presentó RAM (n=179)	Presentó RAM (n=7)
Dosis administrada (# mL/día), media (DE)	6,17 (2,31)	6,86 (1,46)
Indicaciones de uso, N (%)		
Catarro	39 (21,8)	0 (0,0)
Erupción pruriginosa	9 (5,0)	0 (0,0)
Resfriado	131 (73,2)	6 (85,7)
Rinitis	0 (0,0)	1 (0,5)

#mL/día: se calcula en función al número de gotas aplicada en cada administración del producto (20 gts = 1 mL)

Tabla 5. Estimación de incidencia acumulada de RAM - Uso de medicamentos concomitantes

Características (según ATC), N (%)	No presentó RAM (n=179)	Presentó RAM (n=7)
Ninguna medicación concomitante	158 (88,3)	2 (28,6)
Ambroxol, Cloruro de sodio	0 (0,0)	1 (14,3)
Amoxicilina, Dexametasona, Expect. Combi	0 (0,0)	1 (14,3)
Azitromicina, Cloperastina, Oxolamina	1 (0,6)	0 (0,0)
Azitromicina, Clorfenamina combin, Acetilcisteína	0 (0,0)	1 (14,3)
Azitromicina, Oxolamina, Hederae helicis f	1 (0,6)	0 (0,0)
Bromhexina	1 (0,6)	0 (0,0)
Cefalexina, Levocetirizina, Hederae helicis f	1 (0,6)	0 (0,0)
Cefalexina, Levocetirizina, Oxolamina	1 (0,6)	0 (0,0)
Cefalexina, Organismos prod. Ac. Lact, Oxolamina	1 (0,6)	0 (0,0)
Cefalexina, Oxolamina, Hederae helicis f	1 (0,6)	0 (0,0)
Cefalexina, Oxolamina, Levocetirizina	1 (0,6)	0 (0,0)
Cefixima, Hederae helicis f, Cetirizina	1 (0,6)	0 (0,0)
Clorfeniramina, combinac, Pelargonium	1 (0,6)	0 (0,0)
Fluticasona, Salbutamol, Prednisolona	0 (0,0)	1 (14,3)
Hederae helicis folium	1 (0,6)	0 (0,0)
Ibuprofeno	1 (0,6)	0 (0,0)
Levocetirizina, Azitromicina, Oxolamina	2 (1,1)	0 (0,0)
Levocetirizina, hederae helicis f, Ambroxol	1 (0,6)	0 (0,0)
Mometasona, Hederae helicis f, Levocetirizina	1 (0,6)	0 (0,0)
Salbutamol y beclometaso, Levocetir, Multivitamin	0 (0,0)	1 (14,3)
Salbutamol y beclometaso, Levocetir, Oxolamina	1 (0,6)	0 (0,0)
Salbutamol, Cefalexina, Levocetirizina	1 (0,6)	0 (0,0)
Sulfametoxazol y trimetoprima, Furazolidona	1 (0,6)	0 (0,0)
Sulfato ferroso	2 (1,1)	0 (0,0)

Tabla 6. Estimación de incidencia acumulada de RAM - Enfermedades preexistentes

Características (MedDRA PT), N (%)	No presentó RAM (n=179)	Presentó RAM (n=7)
Ninguna enfermedad	160 (89,4)	2 (28,6)
Amigdalitis	2 (1,1)	0 (0,0)
Amigdalitis, Asma	1 (0,6)	0 (0,0)
Amigdalitis, Bronquitis	1 (0,6)	0 (0,0)
Anemia	4 (2,2)	0 (0,0)
Asma	2 (1,1)	1 (14,3)
Asma, Bronquitis	1 (0,6)	1 (14,3)
Bronquiolitis	1 (0,6)	1 (14,3)
Bronquiolitis, Anemia	0 (0,0)	1 (14,3)
Bronquitis	3 (1,7)	0 (0,0)
Faringitis	2 (1,1)	0 (0,0)
Influenza	1 (0,6)	0 (0,0)
Nasofaringitis	0 (0,0)	1 (14,3)
Tos ferina	1 (0,6)	0 (0,0)

Durante el seguimiento de los pacientes reclutados, se han notificado 7 reportes de caso individual que incluyen un total de 7 sospechas de RAM no serias. No se han reportado sospechas de RAM serias. Todas las sospechas de RAM notificadas corresponden a reacciones listadas (esperada) en el inserto del producto NEO-BB®.

Todos los pacientes presentaron recuperación completa de la RAM. Se ha estimado una media de la duración de la RAM de 4,7 días (desviación estándar: 0,49), sin diferencias significativas entre ambos sexos

3. Análisis de factores predisponentes

El análisis comparativo se describe en las siguientes tablas:

Tabla 7. Análisis comparativo de características basales y potenciales factores predisponentes de RAM – Datos Demográficos

Características	No presentó RAM (n=179)	Presentó RAM (n=7)
Edad años, media (DE)	1,65 (0,71)	1,86 (0,69)
Sexo masculino, N (%)	83 (46,4)	3 (42,9)
Sexo femenino, N (%)	96 (53,6)	4 (57,1)
Peso (kg), media (DE)	11,94 (1,98)	11,89 (1,08)
Talla (cm), media (DE)	84,03 (8,97)	85,14 (4,81)
IMC (kg/m ²), media (DE)	17,05 (2,62)	16,41 (0,98)

Ref.: DE: desvío estándar, RIC: rango Intercuartil

Tabla 8. Análisis comparativo de características basales y potenciales factores predisponentes de RAM - Uso del producto

Características	No presentó RAM (n=179)	Presentó RAM (n=7)
Dosis administrada (# mL/día), media (DE)	6,17 (2,31)	6,86 (1,46)
Indicaciones de uso, N (%)		
Catarro	39 (21,8)	0 (0,0)
Erupción pruriginosa	9 (5,0)	0 (0,0)
Resfriado	131 (73,2)	6 (85,7)
Rinitis	0 (0,0)	1 (0,5)

#mL/día: se calcula en función al número de gotas aplicada en cada administración del producto (20 gts = 1 mL)

Tabla 9. Análisis comparativo de características basales y potenciales factores predisponentes de RAM - Uso de medicamentos concomitantes

Características (según ATC), N (%)	No presentó RAM (n=179)	Presentó RAM (n=7)
Ninguna medicación concomitante	158 (88,3)	2 (28,6)
Ambroxol, Cloruro de sodio	0 (0,0)	1 (14,3)
Amoxicilina, Dexametasona, Expect. Combi	0 (0,0)	1 (14,3)
Azitromicina, Cloperastina, Oxolamina	1 (0,6)	0 (0,0)
Azitromicina, Clorfenamina combin, Acetilcisteína	0 (0,0)	1 (14,3)
Azitromicina, Oxolamina, Hederae helicis f	1 (0,6)	0 (0,0)
Bromhexina	1 (0,6)	0 (0,0)
Cefalexina, Levocetirizina, Hederae helicis f	1 (0,6)	0 (0,0)
Cefalexina, Levocetirizina, Oxolamina	1 (0,6)	0 (0,0)
Cefalexina, Organismos prod. Ac. Lact, Oxolamina	1 (0,6)	0 (0,0)
Cefalexina, Oxolamina, Hederae helicis f	1 (0,6)	0 (0,0)
Cefalexina, Oxolamina, Levocetirizina	1 (0,6)	0 (0,0)
Cefixima, Hederae helicis f, Cetirizina	1 (0,6)	0 (0,0)
Clorfeniramina, combinac, Pelargonium	1 (0,6)	0 (0,0)
Fluticasona, Salbutamol, Prednisolona	0 (0,0)	1 (14,3)
Hederae helicis folium	1 (0,6)	0 (0,0)
Ibuprofeno	1 (0,6)	0 (0,0)
Levocetirizina, Azitromicina, Oxolamina	2 (1,1)	0 (0,0)
Levocetirizina, hederae helicis f, Ambroxol	1 (0,6)	0 (0,0)
Mometasona, Hederae helicis f, Levocetirizina	1 (0,6)	0 (0,0)
Salbutamol y beclometaso, Levocetir, Multivitamin	0 (0,0)	1 (14,3)
Salbutamol y beclometaso, Levocetir, Oxolamina	1 (0,6)	0 (0,0)
Salbutamol, Cefalexina, Levocetirizina	1 (0,6)	0 (0,0)
Sulfametoxazol y trimetoprima, Furazolidona	1 (0,6)	0 (0,0)
Sulfato ferroso	2 (1,1)	0 (0,0)

Tabla 10. Análisis comparativo de características basales y potenciales factores predisponentes de RAM - Enfermedades preexistentes

Características (MedDRA PT), N (%)	No presentó RAM (n=179)	Presentó RAM (n=7)
Ninguna enfermedad	160 (89,4)	2 (28,6)
Amigdalitis	2 (1,1)	0 (0,0)
Amigdalitis, Asma	1 (0,6)	0 (0,0)
Amigdalitis, Bronquitis	1 (0,6)	0 (0,0)
Anemia	4 (2,2)	0 (0,0)
Asma	2 (1,1)	1 (14,3)
Asma, Bronquitis	1 (0,6)	1 (14,3)
Bronquiolitis	1 (0,6)	1 (14,3)
Bronquiolitis, Anemia	0 (0,0)	1 (14,3)
Bronquitis	3 (1,7)	0 (0,0)
Faringitis	2 (1,1)	0 (0,0)
Influenza	1 (0,6)	0 (0,0)
Nasofaringitis	0 (0,0)	1 (14,3)
Tos ferina	1 (0,6)	0 (0,0)

(*) La alimentación no balanceada incluye a los pacientes que no cumplen con una alimentación balanceada para frutas Y verduras

Se ha realizado una comparación analítica por medio de variables demográficas, hábitos y e historial médico/farmacológico entre el grupo de pacientes que presentó, al menos, una sospecha de RAM y el grupo que no presentó RAM.

4. Interacciones Medicamentosas

Tabla 11. Uso de medicamentos concomitantes en pacientes que presentaron (o no) sospecha de RAM (según clase terapéutica)

Subgrupo terapéutico (ATC)	Cód. ATC	No presento RAM – N (%) (n=179)	Presento RAM – N (%) (n=7)	Total (n=186)
Preparados antianémicos	B03	2 (1,1)	0 (0,0)	2
Antibacterianos para uso sistémico	J01,			
Preparados estomatológicos, Preparados para la tos y el resfrío	A01,R05	0 (0,0)	1 (14,3)	1
Antibacterianos para uso sistémico, Antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antiinfecciosos	J01, A07, R05	1 (0,6)	0 (0,0)	1
Preparados para la tos y el resfrío				
Antibacterianos para uso sistémico, Antiinfecciosos y antisépticos ginecológicos	J01, G01	1 (0,6)	0 (0,0)	1
Antibacterianos para uso sistémico, Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías, Antihistamínicos para uso sistémico.	J01, R03, R06	1 (0,6)	0 (0,0)	1
Antibacterianos para uso sistémico, Preparados para la tos y el resfrío	J01,R05, R05	3 (1,7)	0 (0,0)	3
Antibacterianos para uso sistémico, Preparados para la tos y el resfrío	J01, R05, R06	6 (3,4)	1 (14,3)	7
Antihistamínicos para uso sistémico, Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	M01	1 (0,6)	0 (0,0)	1
Preparados de uso nasal, Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías, Antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antiinfecciosos	R01, R03, A07	0 (0,0)	1 (14,3)	1
Preparados de uso nasal, Preparados para la tos y el resfrío	R01, R05, R06	1 (0,6)	0 (0,0)	1
Antihistamínicos para uso sistémico, Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías, Preparados para la tos y el resfrío	R03, R05, R06	1 (0,6)	0 (0,0)	1
Antihistamínicos para uso sistémico, Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías, Antihistamínicos para uso sistémico, Vitaminas	R03, R06, A11	0 (0,0)	1 (14,3)	1
Preparados para la tos y el resfrío, Preparados para la tos y el resfrío, Suplementos minerales	R05, R05, A12	2 (1,1)	0 (0,0)	2
Preparados para la tos y el resfrío, Suplementos minerales	R05, A12	0 (0,0)	1 (14,3)	1
Preparados para la tos y el resfrío, Antihistamínicos para uso sistémico.	R05, R05, R06	1 (0,6)	0 (0,0)	1
Preparados para la tos y el resfrío, Antihistamínicos para uso sistémico.	R06, R05	1 (0,6)	0 (0,0)	1
TOTAL (N %)		50 (78,12)	14 (21,88)	64
Utilización (No. medicamentos / No. pacientes)		0,28	2,00	

En la tabla se describe la cantidad (número total) de medicamentos recibidos en ambos grupos y conforme a la clase terapéutica.

Se ha observado en ambos grupos de pacientes (es decir, pacientes que han reportado sospecha de RAM y pacientes que no han reportado RAM) que los preparados para la tos y el resfrío conforman los medicamentos utilizados con mayor frecuencia, sea de manera concurrente o dentro de los últimos tres meses previos al inicio del tratamiento con NEO-BB®.

Si bien el número absoluto de medicamentos concurrentes recibidos por la población de pacientes que presento RAM es menor respecto al grupo que no presentó RAM, la utilización (N° medicamentos \div N° pacientes) ha sido mayor en este grupo.

No se han reportado antecedentes de alergias a medicamentos y/o alimentos que pudiesen inducir un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad por el uso de NEO-BB®.

No se identificaron interacciones medicamentosas. Las RAM reportadas no se identificaron como asociadas a la interacción entre NEO-BB® y el uso de cualquiera de los medicamentos concomitantes reportados.

5. Errores de medicación

No se han reportado sospechas de error de medicación durante el Plan de Farmacovigilancia Activa.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes que presentaron RAM versus pacientes que no presentaron RAM; en cuanto a la presencia de una alimentación no balanceada (escasa ingesta de frutas y verduras), al historial médico y uso de medicamentos concomitantes, aunque no se pueden establecer conclusiones sobre este punto debido al bajo número de sospechas de RAM reportadas.

Durante la evaluación de seguridad no se identificó asociación alguna entre las RAM reportadas y la presencia de comorbilidades específicas.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la edad, peso, sexo, IMC, dosis diaria de NEO-BB®, uso de medicamentos concomitantes e historia médica.

A manera complementaria, se realizó un análisis de regresión logística, a fin de establecer el nivel de asociación al riesgo de las principales variables del estudio para la variable dependiente (RAM), obteniendo que la edad, sexo, peso, talla e IMC no son estadísticamente significativos para determinar la influencia en el presente estudio de la manifestación de RAM, incluso con OR para la edad de 2,065 (I:C: 0,41 – 10,48), para el sexo se tiene un OR de 1,20 (I:C: 0,24 – 5,84), el peso de los pacientes con un OR de 1,44 (I:C: 0,06 – 33,91), la talla con OR de 0,85 (I:C: 0,33 – 1,99) e IMC con OR de 0,62 (I:C: 0,07 – 5,67).

RESULTADOS ADICIONALES

- Características Demográficas

Tabla 12. Características demográficas de la muestra

Característica	Descriptivo (N=186)
Edad (años),	
media (DE)	1,66 (0,71)
mediana (RIC)	2 (1)
min. – máx.	1 – 3 (2)
IC 95% de la media	1,56 – 1,76
Sexo, n (%)	
femenino	100 (53,76)
masculino	86 (46,24)
Peso (kg),	
media (DE)	11,94 (1,95)
mediana (RIC)	12,0(3,0)
min. – máx. (rango)	7 – 17 (10)
IC 95% de la media	11,66 – 12,22
IMC (kg/m ²),	
media (DE)	17,03 (2,58)
mediana (RIC)	16,62 (2,2)
min. – máx. (rango)	9,0 – 31,6 (22,6)
IC 95% de la media	16,65 – 17,40
Talla (cm),	
media (DE)	84,07 (8,84)
mediana (RIC)	85 (13,0)
min. – máx. (rango)	59 – 105 (46)
IC 95% de la media	82,79 – 85,35

Ref: DE: desviación estandar, IC: intervalo de confianza, RIC: Rango intercuartil

Se detallan las principales características demográficas de la muestra. Se observa un claro predominio de pacientes de sexo femenino y una moderada asimetría positiva respecto a la distribución de la edad, peso y talla de los pacientes (en forma general y en ambos sexos)

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos en cuanto al peso y talla (mayor en el sexo masculino).

Tabla 13. Características demográficas de la muestra (según el sexo).

Característica	Descriptivo		p-valor
	Femenino (N=100)	Masculino (N=86)	
Edad (años),			<.0001
media (DE)	1,64 (0,67)	1,69 (0,76)	
mediana (RIC)	2,0 (1,0)	2,0 (1,0)	
min – max (rango)	1 – 3 (2,0)	1 – 3 (2,0)	
IC 95%	1,51 – 1,77	1,52 – 1,85	
Peso (kg),			<.050
media (DE)	11,78 (1,82)	12,12 (2,1)	
mediana (RIC)	12,0 (2,88)	12,0 (4,0)	
min – max (rango)	8 – 17 (9,0)	7 – 16 (9,0)	
IC 95%	11,42 – 12,14	11,67 – 12,57	
Índice de masa corporal (kg/m ²),			<.050
media (DE)	17,36 (3,04)	16,64 (1,85)	
mediana (RIC)	16,83 (2,19)	16,41 (2,14)	
min – max (rango)	9 – 31,6 (22,6)	11,81 – 26,66 (14,85)	
IC 95%	16,76 – 17,97	16,24 – 17,03	
Talla (cm),			<.050
media (DE)	82,94 (8,92)	85,38 (8,61)	
mediana (RIC)	84,5 (13,5)	85 (13,5)	
min – max (rango)	59 – 100 (41)	70 – 105 (35)	
IC 95%	81,17 – 84,71	83,54 – 87,23	

Ref.: DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, RIC: rango intercuartil

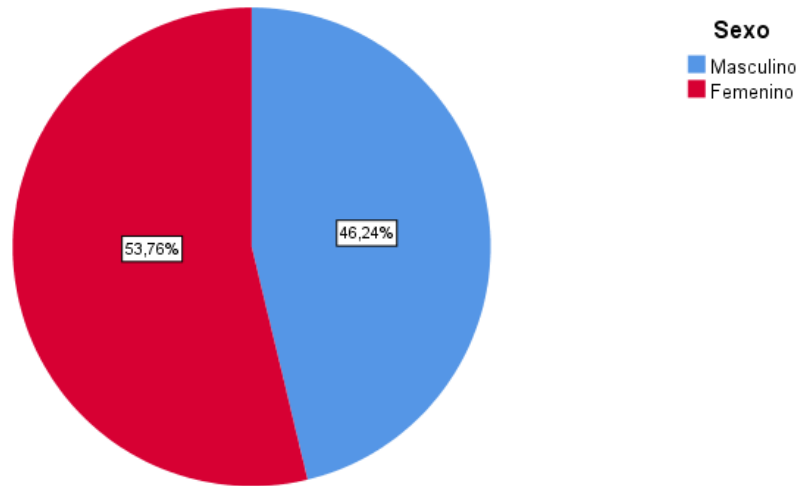


Figura 4. Distribución de la muestra según el sexo

Se observa un claro predominio de pacientes de sexo femenino con un 53,76 % con respecto a pacientes de sexo masculino con un 46,24% sobre un total de 186 pacientes

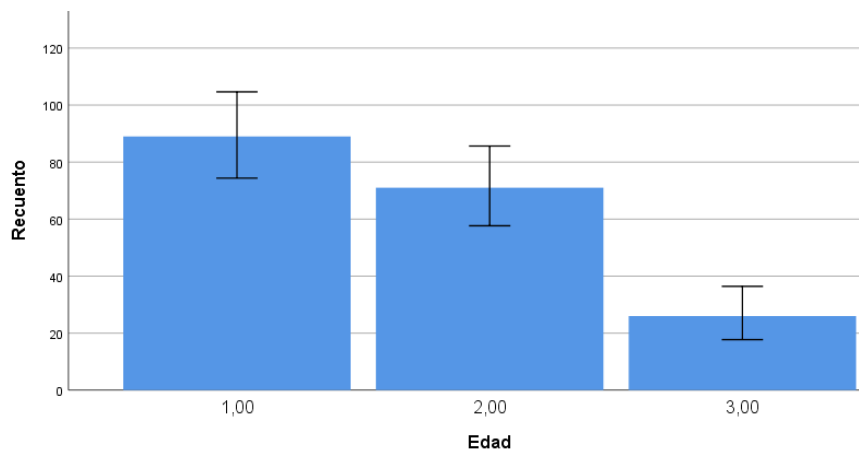


Figura 5. Distribución muestral de la edad

La mayor cantidad de captación fue de 1 año con 89 pacientes, de 2 años 71 pacientes y de 3 años 26 pacientes

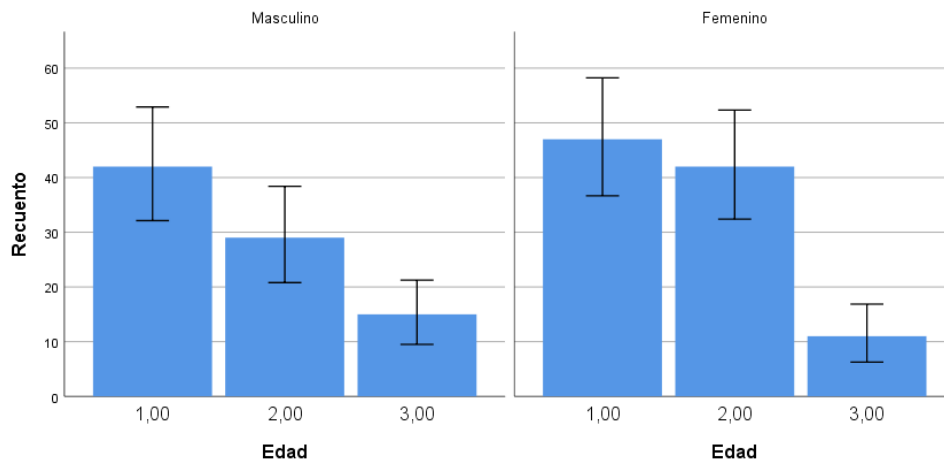


Figura 6. Distribución muestral de la edad (según el sexo)

Muestra para el sexo masculino con 42 pacientes de 1 año, 29 de 2 años y 15 de años, en comparación con el sexo femenino que fue de 47 pacientes de 1 año, 42 de 2 años y 11 de 3 años.

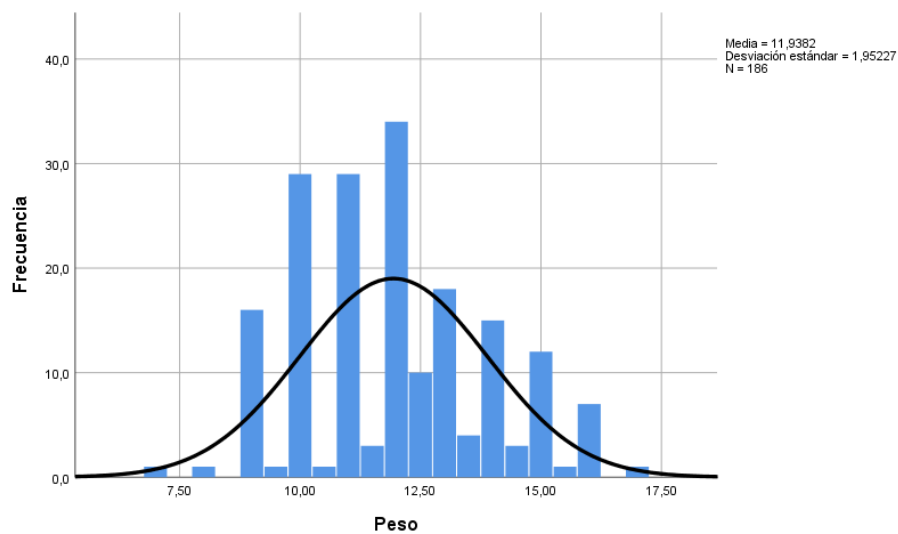


Figura 7. Distribución muestral del peso

La distribución consta con un rango mínimo de 7 y máximo de 17, con una media de 11,94 y mediana de 12.

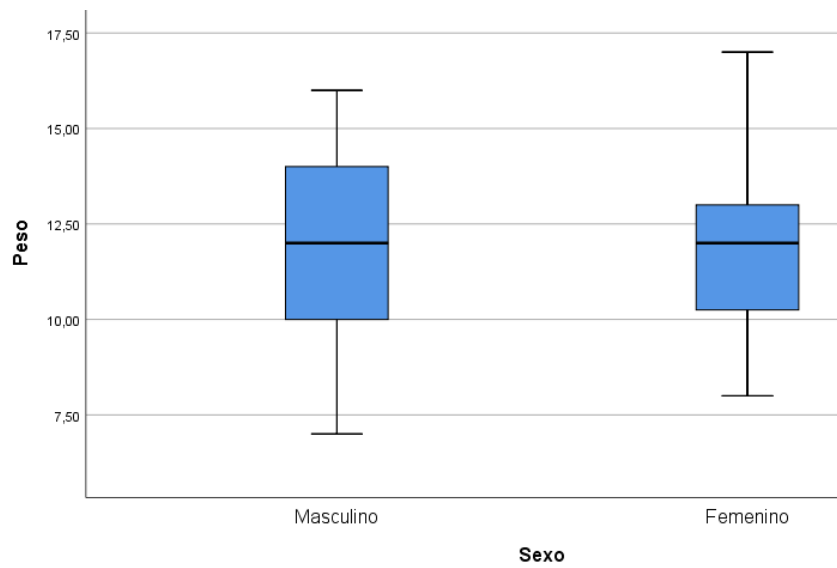


Figura 8. Distribución muestral del peso (según el sexo)

Esta gráfica representa en el sector masculino la mediana de 12, rango mínimo de 7 y máximo de 16 con Q1: 10,00 Q3: 14,00; en comparación del sexo femenino cuya mediana es 12, rango mínimo es de 8 y máximo 17 con Q1: 10,13 Q3: 13,00

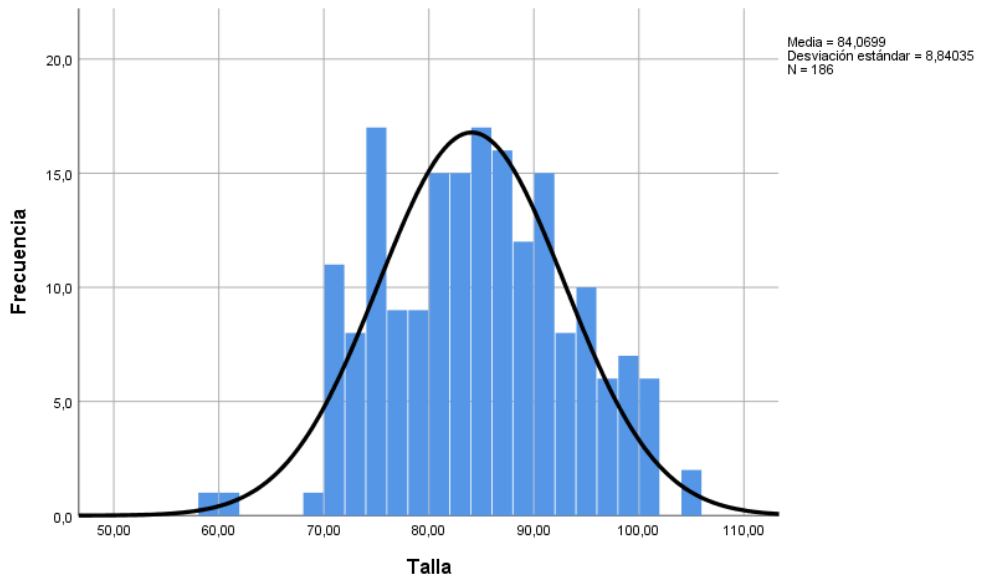


Figura 9. Distribución muestral de la talla

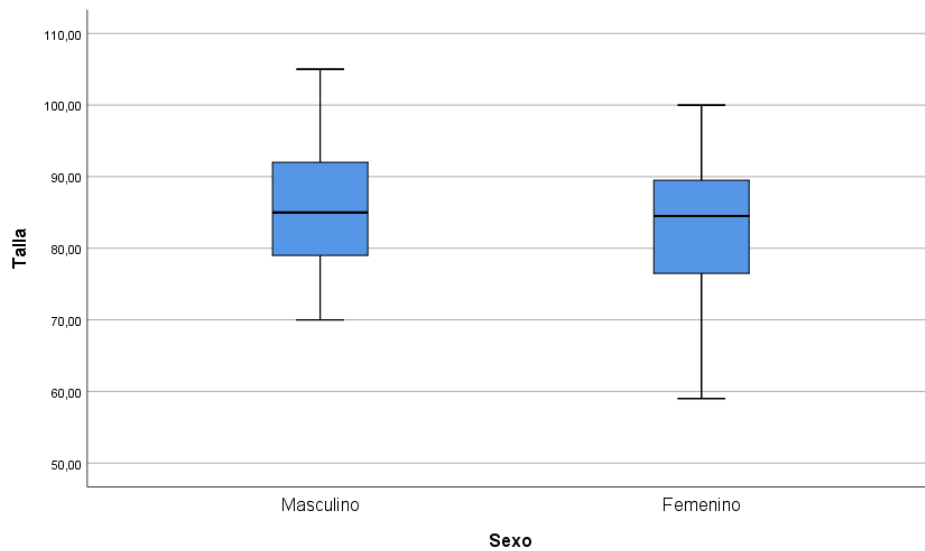


Figura 10. Distribución muestral de la talla (según el sexo)

Esta gráfica representa en el sector masculino la mediana de 85, rango mínimo de 70 y máximo de 105 con Q1: 78,5 Q3: 92,0; en comparación del sexo femenino cuya mediana es 84,5, rango mínimo es de 59 y máximo 100 con Q1: 76,25 Q3: 89,75

Tabla 14. Recomendaciones de uso reportadas (en orden descendente)

Indicación (MedDRA PT)	Frecuencia	%
Resfriado	137	73,7
Catarro	39	21,0
Erupción pruriginosa	9	4,8
Rinitis	1	0,5

En cuanto a la indicación de uso, no se ha reportado un uso *off-label* del producto NEO-BB® Solución Gotas Pediátricas. En la siguiente tabla se describen las recomendaciones de uso reportadas para el producto, según MedDRA PT:

- **Antecedentes Médicos Relevantes**

Tabla 15. Enfermedades concurrentes reportadas

Enfermedad / Condición médica (MedDRA PT)	Frecuencia	% (*)
Anemia	4	16,7
Asma	3	12,5
Bronquitis	3	12,5
Amigdalitis	2	8,3
Asma, Bronquitis	2	8,3
Bronquiolitis	2	8,3
Faringitis	2	8,3
Amigdalitis, Asma	1	4,2
Amigdalitis, Bronquitis	1	4,2
Bronquiolitis, Anemia	1	4,2
Influenza	1	4,2
Nasofaringitis	1	4,2
Tos ferina	1	4,2

(*) Corresponde al porcentaje en relación con todas las enfermedades/condiciones médicas reportadas

Los antecedentes médicos relevantes muestran que el 12,9% de los pacientes reclutados (n=24) ha reportado, al menos, una enfermedad o condición médica concurrente relevante desde un punto de vista médico; significativo es también mencionar que en este grupo el 20,8% presento dos enfermedades o condición médica concurrente en el mismo tiempo. (ver tabla 11)

Tabla 16. Antecedentes médicos familiares de relevancia

Antecedente familiar (MedDRA PT)	Frecuencia	% (*)
Asma	2	33,3
Arritmia	1	16,7
Hipersensibilidad	1	16,7
Hipertensión	1	16,7
Migraña	1	16,7

(*) Corresponde al porcentaje en relación con todos los antecedentes familiares reportados

El 3,23% de los pacientes (n=6) reportó la presencia de, al menos, un antecedente médico familiar de relevancia.

- **Medicamentos concomitantes**

Tabla 17. Medicamentos concurrentes o recibidos en los últimos 3 meses según subgrupo terapéutico

Subgrupo terapéutico (ATC)	Cód. ATC	Frecuencia	% (*)
Preparados para la tos y el resfrío	R05	23	35,4
Antibacterianos para uso sistémico	J01	14	21,5
Antihistamínicos para uso sistémico	R06	13	20,0
Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías	R03	4	6,2
Antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antiinfecciosos	A07	2	3,1
Preparados antianémicos	B03	2	3,1
Preparados de uso nasal	R01	2	3,1
Antiinfecciosos y antisépticos ginecológicos	G01	1	1,5
Preparados estomatológicos	A01	1	1,5
Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	M01	1	1,5
Suplementos minerales	A12	1	1,5
Vitaminas	A11	1	1,5

(*) Corresponde al porcentaje en relación con todos los medicamentos reportados

En cuanto a los medicamentos concomitantes se ha observado que aproximadamente un 14,0% de los pacientes (n=26) han recibido otro medicamento de manera concurrente o dentro de los últimos tres meses previos al inicio del tratamiento con NEO-BB®.

Se ha observado que los preparados para la tos y el resfrío han sido los reportados con mayor frecuencia (35,4%)

En la tabla se describe la cantidad (número total) de medicamentos recibidos por los pacientes reclutados, de acuerdo con la clase terapéutica

Tabla 18. Medicamentos concurrentes o recibidos en los últimos 3 meses (detalle individual, en orden descendente)

Nombre (según nomenclatura ATC)	Cod. ATC	Frecuencia	% (*)
Levocetirizina	R06AE09	10	15,4
Oxolamina	R05DB07	9	13,8
Hederae helioides folium	R05CA12	7	10,8
Cefalexina	J01DB01	6	9,2
Azitromicina	J01FA10	5	7,7
Ambroxol	R05CB06	2	3,1
Clorfeniramina, combinaciones	R06AB54	2	3,1
Salbutamol	R03AC02	2	3,1
Salbutamol y beclometasona	R03AK13	2	3,1
Sulfato ferroso	B03AA07	2	3,1
Acetilcisteína	R05CB01	1	1,5
Amoxicilina	J01CA04	1	1,5
Bromhexina	R05CB02	1	1,5
Cefixima	J01DD08	1	1,5
Cetirizina	R06AE07	1	1,5
Cloperastina	R05DB21	1	1,5
Cloruro de sodio	A12CA01	1	1,5
Dexametasona	A01AC02	1	1,5
Expectorantes, combinaciones	R05CA10	1	1,5
Fluticasona	R01AD08	1	1,5
Furazolidona	G01AX06	1	1,5
Ibuprofeno	M01AE01	1	1,5
Mometasona (uso respiratorio)	R01AD09	1	1,5
Multivitaminas	A11BA	1	1,5
Organismos productores de ácido láctico	A07FA01	1	1,5
Pelargonium sidoides	R05X	1	1,5
Prednisolona	A07EA01	1	1,5
Sulfametoxazol y trimetoprima	J01EE01	1	1,5

(*) Corresponde al porcentaje en relación con todos los medicamentos

En la tabla se detallan, en orden descendente, los nombres de todos los medicamentos concurrentes reportados:

No se han reportado antecedentes de alergias a medicamentos y/o alimentos que pudiesen inducir un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad por el uso de NEO-BB®.

- **Hábitos nocivos**

Alimentación no balanceada

Tabla 19. Consumo de frutas y verduras reportado en la población del estudio

Característica	Frecuencia	%
Cantidad de días a la semana que consume frutas, en una semana típica		
7 días	94	50,5
6 días	27	14,5
5 días	23	12,3
4 días	17	9,1
3 días	16	8,6
2 días	6	3,2
1 día	1	0,5
Cantidad de días a la semana que consume verduras, en una semana típica		
7 días	1	0,5
5 días	3	1,6
4 días	3	1,6
3 días	15	7,9
2 días	48	25,4
1 día	114	60,3

La mayoría de los pacientes (98,9%) refirió el hábito saludable de consumir frutas, al menos, 7 días a la semana. Entre estos pacientes, la mayoría son de sexo femenino. En general, el grado de consumo diario de frutas reportado con mayor frecuencia es de entre 1 y 2 porciones.

En cuanto al consumo de verduras, el nivel de consumo reportado ha sido similar al de frutas: el 98,9% de los pacientes refirieron consumir verduras, al menos, 7 días a la semana. Al igual que lo reportado en relación con el consumo de frutas, la mayoría de los pacientes que reportaron consumir verduras al menos 5 días a la semana fueron de sexo femenino y el grado de consumo diario reportado con mayor frecuencia fue de 1 porción.

- **Análisis de los patrones de uso**

Tabla 20. Patrones de uso de NEO-BB®

Patrones de Uso	Frecuencia	% (*)
Cantidad de tomas diarias,		
3 tomas	182	97,9
5 tomas	4	2,1
Duración de tratamiento indicado (recomendado),		
5 días	6	3,2
3 días	4	2,1
2 días	176	93,1
Uso previo de NEO-BB®	0	0

(*) Corresponde al porcentaje con relación al total de pacientes reclutados

El 64,0% de los pacientes reclutados (n=119) administraron el producto NEO-BB® por prescripción médica. La dosis diaria utilizada con mayor frecuencia ha sido de 3 aplicaciones diarias del producto y con una duración máxima de 5 días.

Todos los familiares de los pacientes reportaron no haber utilizado previamente al producto.

Tabla 21. Uso del producto NeoBB®

Uso del producto NeoBB®	n	%
Automedicación	7	3,76
Prescripción	119	63,98
Recomendación farmacéutica	60	31,62

En la tabla se aprecia que la mayor cantidad del uso de las gotas fue con receta médica

En cuanto a la conservación del producto, todos los pacientes informaron que el producto fue almacenado al abrigo de la luz y a temperatura ambiental (n=186, 100%)

IV. DISCUSIÓN

4.1. Discusión

En el contexto de acceder a información que reúna condiciones similares a mi estudio y de acuerdo a una búsqueda sistemática, es lamentable reconocer que en la misma magnitud que existe infra-notificación en los países de todo el mundo no existen muchos estudios de incidencia o prevalencia de reacciones adversas de medicamentos, especialmente en niños, y mucho más de productos farmacéuticos con asociaciones a dosis fija actuales.

El tipo de información a la cual se puede acceder de pacientes que hayan tenido asociación o no al consumo de medicamentos, aún con buenos diseños de protocolos y que tenga determinada información sobre “reacciones adversas” puede estar incluso sujeta a sesgos y no permitir un debido análisis causal.

El estudio realizado en la India de monitoreo por prescripción (PEM) para evaluar el posible impacto de una combinación a dosis fija de amantadina, acetaminofén, clorfeniramina y fenilefrina sobre el perfil de seguridad en pacientes con sospecha de síntomas por gripe, coincide en nuestro hallazgo de no presencia o determinación de RAM graves como de RAM no graves; siendo entre ellas la sedación (4,1%) para el estudio indio y el nuestro de 3,76 %, es decir una diferencia de resultados de incidencia de aproximadamente 8,3 %, por supuesto sin comparar tipo de diseño de estudio, población, producto farmacéutico y otros factores considerados como de riesgo o predisponentes para la manifestación de RAM.

Las diferencias de las distintas tasas de incidencia o prevalencia en los estudios locales referenciados versus este estudio se pueden tratar de explicar según los objetivos de estudio que tienen, el diseño de estudio retrospectivo y prospectivo y según la práctica clínica seguida en los estudios, independientemente de la consideración de características de los productos farmacéuticos estudiados, los factores predisponentes de cada paciente y los patrones de uso del producto, todo esto establece las diferencia entre los

estudios nacionales referidos como el de Sardón B. (6,6 %), Davila E. (14,59 %), Yori M. (4,4 %), Amado-Tineo (7,6 %) y Mauricio N (1,28 %).

El estudio transversal IBEAS que abarca 5 países de Latinoamérica da una mayor facilidad para establecer sistemas de vigilancia y valora la evolución temporal de la prevalencia de reacciones adversas en los hospitales, lo que facilita desarrollar estrategias para evitarlos o al menos minimizarlos. En este estudio la prevalencia de reacciones adversas fue mayor con una 10,5%. Las características en la selección de la muestra y los diferentes sistemas de registro impiden establecer comparaciones estadísticas tanto dentro de cada país como en el presente estudio.

La incidencia calculada por Sardón B. puede ser comparada con la nuestra en un sentido figurado, pero no debemos olvidar que nuestro estudio ha sido realizado en niños siendo esta una población de estudio bastante difícil de objetivar, estableciendo esto la diferencia que existe de 3,76% (intervalo de IC de 0,01 – 0,0652) y frente a la de Sardón B de 6,6%, valor que esta significativamente cerca al valor máximo del intervalo de confianza de nuestro resultado.

En el trabajo de Dávila E y Estrada S. muestra una incidencia de 14,58% que difiere absolutamente con nuestros resultados del 3.76% y grupo etario; siendo las condiciones establecidas anteriormente (diseño de estudio, población, tamaño muestral, producto farmacéutico, etc.) las que marcadamente establecerían la explicación de esta enorme diferencia.

Cuando comparamos los resultados obtenidos en este estudio frente a los de Yori M. *et al.*; son significativamente similares, pero desconocemos si hay la presencia de pacientes pediátricos en dicho estudio. Este estudio mostro una incidencia de reacciones adversas de 4,4% frente a 3,76% (intervalo de IC de 0,01 – 0,0652).

Por otro lado, CIOMS refiere que la frecuencia de reacciones muy frecuentes es < 10%, lo cual establece una condición idónea de nuestro resultado e intervalo de confianza 3.76% (IC: 0,01 – 0,0652), pero no debemos olvidar que

normalmente esto corresponde a condiciones de la etapa de investigación y nuestro resultado a la práctica clínica habitual en nuestro país.

4.2. Conclusiones

- A partir de los hallazgos encontrados, aceptamos los resultados que establece que el producto NEO BB® Solución Gotas Pediátricas presenta un perfil de seguridad adecuado para el consumo. De acuerdo a la forma en que se realiza los informes clínicos de seguridad podemos decir; que el perfil de beneficio-riesgo de NEO-BB® Solución Gotas Pediátricas se mantiene sin cambios y favorable.
- Las sospechas de RAM reportadas durante el estudio se corresponden, tanto en su naturaleza como en su severidad, con las listadas en el inserto vigente del producto. Asimismo, no se han identificado problemas de seguridad en cuanto a los diferentes patrones de uso observados.
- El producto NEO BB® Solución Gotas Pediátricas no establece una alta frecuencia de RAM de acuerdo a lo que se obtuvo en esta investigación asimismo aceptamos la presencia de factores predisponentes.
- Los datos de seguridad reportados y discutidos en este informe permanecen de acuerdo con la información autorizada en el inserto y no proveen razones para la actualización del mismo. Laboratorios Unidos S.A. continuará la vigilancia de cualquier nueva información relevante de seguridad emergente de todas las fuentes.

4.3. Recomendaciones

- Se sugiere a Laboratorios Unidos S.A., continuar la vigilancia de cualquier nueva información relevante de seguridad emergente de todas las fuentes.
- Se recomienda incentivar el interés sobre gestión de Farmacovigilancia en el ámbito universitario, estimulando además nuevas investigaciones en este campo tan importante para la salud, ya más aun para nuestra población, ya que no existe muchos estudios sobre seguridad de medicamentos, y no existe actualizaciones de información en páginas de salud peruanas.
- Se sugiere también continuar con estudios en poblaciones especiales como: niños, ancianos, embarazadas, ya que estos no se realizaron en la etapa de

ensayo clínico de nueva molécula, igualmente a continuar con el seguimiento farmacoterapéutico.

- Se aconseja a los estudiantes continuar con esta tesis, abarcando mayor cantidad de muestra y en otros departamentos del Perú.

CITAS Y REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud, The Importance of Pharmacovigilance. Portal de OMS. [Online]. Ginebra; 2002 [cited 2018 octubre 5]. Available from: <https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4893e/>.
2. Bayona A, Fajardo N. Desarrollo de nuevos medicamentos: Oportunidades y beneficios para el Perú. Instituto Nacional de Salud - Ministerio de Salud. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. [Online].; 2012 [cited 2018 10 5] [29(4)]. Available from: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/398/2420>.
3. Organización Mundial de la Salud, Who Pharmacovigilance Indicators: A Practical Manual for the Assessment of Farmacovigilance Systems. Portal OMS. [Online]. Ginebra; 2015 [cited 2018 noviembre 10]. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/EMP_PV_Indicators_web_ready_v2.pdf.
4. Laboratorios Unidos S.A. Inserto de NEO BB Solución Gotas Pediátricas. 2014.
5. Decreto Supremo N° 010-97-SA, Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia de Productos Farmaceuticos y Afines. Digemid.Minsa. [Online].; 1997 [cited 2018 febrero 23]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/DECRETOSUPREMON010-97-SA.pdf>.
6. Decreto Supremo N 016-2013-SA, Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia de Productos Farmaceuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Digemid. Minsa. [Online].; 2009 [cited 2018 febrero 23]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/DS016-2011-MINSA.pdf>.

7. Organización Mundial de la Salud, Farmacovigilancia: Hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos. Portal OMS. [Online]. Ginebra; 2012 [cited 2018 setiembre 9]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js22289es/>.
8. Organización Mundial de la Salud, Who Pharmacovigilance Indicators. A Practical Manual for the Assessment of Pharmacovigilance Systems. Portal de OMS. [Online]. Ginebra; 2015 [cited 2018 setiembre 20]. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/EMP_PV_Indicators_web_ready_v2.pdf.
9. Velasco A, Alsásua del Valle A, Carbajal A. Farmacología Clínica y Terapéutica Médica Madrid: McGraw-Hill/Interamericana; 2004.
10. Brumós LG. Introducción a las Interacciones Farmacológicas Madrid; 2013.
11. Pharmaceutical Press, Stockley's Drug Interactions. journals.sagespub. [Online].; 2010 [cited 2018 febrero 23]. Available from: <https://www.clbduoclamsang.com/wp-content/uploads/7.pdf>.
12. Organización Panamericana de la Salud, Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. portal OPS. [Online]. Ginebra; 2008 [cited 2018 enero 10]. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=list&slug=red-parf-red-panamericana-armonizacion-d-6&Itemid=270&lang=es.
13. Organización Mundial de la Salud, Promoting safety of medicines for children. Portal OMS. [Online]. Ginebra; 2007 [cited 2017 diciembre 3]. Available from: https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf.

14. Council for International Organization of Medical Sciences. Portal de CIOMS. [Online]. Ginebra; 1996 [cited 2018 octubre 10. Available from: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/reporting_adverse_drug.pdf.
15. ICH Food and Drug Administration, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. FDA. [Online].; 2004 [cited 2018 enero 22]. Available from: <https://www.fda.gov/media/71238/download>.
16. Ficha Técnica de Bisolgrip granulado para solución oral. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: AEMPS. [Online]. Barcelona; 2018 [cited 2019 marzo 10]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58500/58500_ft.pdf.
17. Goodman L, Gilman A. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11th ed. Bruton L L, Lazo JS, Parker KL, editors. Santa Fe: McGRAW-HILL Interamericana Editores, S.A.; 2007.
18. Alerta DIGEMID N° 40-2013, Paracetamol: Riesgo de Reacciones Dermatológicas Graves. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. [Online]. Lima; 2013 [cited 2019 febrero 10]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2013/ALERTA_40_13.pdf.
19. Alerta DIGEMID N°05-2014, Incremento del Riesgo de Daño Hepático por el Consumo Inadvertido de Dosis Excesivas de Paracetamol. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. [Online]. Lima; 2014 [cited 2018 febrero 10]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2014/ALERTA_05-14.pdf.

20. Organización Mundial de la Salud, Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos: Sistema de notificación para el público en general. Portal OMS. [Online]. Ginebra; 2012 [cited 2018 febrero 10]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js21836es/>.
21. Aranaz M, Alibar C, Ramirez L. Diseño IBEAS: Prevalencia de Efectos Adversos en Hospitales de Latinoamérica. Revista de Calidad Asistencial. [Online].; 2011 [cited 2018 marzo 18] [26(3):194-200]. Available from: <http://www.elsevier.es/>.
22. Larizgoitia I, Gonseth J. Estudio IBEAS: Prevalencia de efectos adversos en hospitales de Latinoamerica. Revista de Calidad Asistencial. [Online].; 2011 [cited 2018 03 18]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-calidad-asistencial-256-articulo-diseno-del-estudio-ibeas-prevalencia-S1134282X11000261>.
23. Organización Mundial de la Salud, IBEAS: red pionera en la seguridad del paciente en Latinoamerica. Portal OMS. [Online].; 2010 [cited 2018 marzo 18]. Available from: https://www.who.int/patientsafety/research/ibeas_report_es.pdf.
24. Picon P, Boff M, Costa L. Symptomatic treatment of the common cold with a fixed-dose combination of paracetamol, chlorphenamine and phenylephrine: a randomized, placebo-controlled trial. BMC Infectious diseases. [Online].; 2013 [cited 2018 marzo 15] [13(556)]. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/556>.
25. Krishnaprasad K, Manshani P, Karankumar J. Health outcome and safety assessment of a fixed dose combination of Amantadine, Paracetamol, Chlorpheniramine maleate, and Phenylephrine introduction in India: A prescription event monitoring study. Perspective in Clinical Research.

- [Online].; 2012 [cited 2018 febrero 20] [3(2): 62–65]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3371550/>.
26. Sardón GA. Prevalencia de Reacciones Adversas a Fármacos antituberculosis en los Establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna Enero 2013-Junio 2016 [Tesis Pregrado]. Tacna: Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann. 2017. Available from: <http://tesis.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/2319>.
 27. Dávila C, Estrada R. Incidencia de Reacciones Adversas a Medicamentos en la División de Medicina del Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú "Luis N. Sáenz" [Tesis Pregrado]. Lima: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2014. Available from: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/3622>.
 28. Yori M, Palomino D, Castañeda J. Frecuencia y características de reacciones adversas a medicamentos e interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados en un hospital de tercer nivel en Lima. Perú [Tesis Pregrado]. Lima: Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2019. Available from: <http://repositorio.upch.edu.pe/handle/upch/6390>.
 29. Amando-Tineo J, Vasquez R, Rojas C. Reacción adversa a medicamentos como causa de hospitalización de emergencia de adulto mayores. Acta Medica Peruana. [Online].; 2014 [cited 2018 marzo 3] [31(4) 228-233]. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172014000400005.
 30. Mauricio C. Patrones de uso, factores predisponentes y potenciales reacciones adversas de Flagyzol óvulo vaginal distribuido por una droguería de la ciudad de Lima [Tesis Pregrado]. Trujillo: Facultad de Farmacia y

Bioquímica, Universidad Nacional de Trujillo. 2019. Available from:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172014000400005.

ANEXOS

Anexo A: Matriz de consistencia

Planteamiento de Problema	Objetivos	Hipótesis	Justificación	Variable e Indicadores	Metodología
<p>Problema General</p> <p>¿Cuál es el perfil de seguridad actualizado del producto NEO BB® Solución Gotas Pediátricas, utilizando la Farmacovigilancia activa?</p> <p>Problemas específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuál es la incidencia acumulada de RAM asociadas al producto? - ¿Cuáles son los factores predisponentes asociados a las RAM reportadas? - ¿Existen hallazgos de seguridad identificados en la Farmacovigilancia activa con la información autorizada y vigente (inserto) del producto? 	<p>Objetivo General</p> <p>Determinar el perfil de seguridad actualizado del producto NEO BB® Solución Gotas Pediátricas, utilizando la Farmacovigilancia activa.</p> <p>Objetivos específicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Determinar la incidencia acumulada de RAM asociadas al producto. 2. Identificar factores predisponentes asociados a las RAM reportadas. 3. Contrastar los hallazgos de seguridad identificados en la Farmacovigilancia activa con la información autorizada y vigente (inserto) del producto. 	<p>No se efectuará testeo de hipótesis, debido a que el Plan de Farmacovigilancia Activa es de carácter descriptivo.</p>	<ol style="list-style-type: none"> a. Aspecto de Salud Permite el mejor uso y aplicación idónea del producto dado que el mismo está indicado a la preservación de la salud a poblaciones infantiles b. Aspecto Normativo Porque permite cumplir con las normativas vigentes, a saber: -Ley 29459, Ley de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios relacionado a Farmacovigilancia -Resolución Ministerial 539-2016, NTS N° 123 MINSA/DIGEMID que regula la actividad de farmacovigilancia y tecnovigilancia de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. -Decreto Suprema 016-2013-SA, que los titulares de registro sanitario, deberán implementar un plan de desarrollo de Farmacovigilancia activa de sus especialidades farmacéuticas. c. Aspecto teórico Permite el conocimiento actualizado sobre el perfil de seguridad de NEO-BB® solución gotas pediátricas 	<ol style="list-style-type: none"> a. Farmacovigilancia Activa <ul style="list-style-type: none"> - Desarrollo de RAM - Información vigente sobre la RAM b. Factores predisponentes <ul style="list-style-type: none"> - Edad - Sexo - Peso - Otras enfermedades - Uso de otros medicamentos no balanceada c. Patrones de uso: <ul style="list-style-type: none"> - Origen de uso de administración del medicamento - Forma de administración del medicamento - Líquido que ayuda a pasar el medicamento 	<p>Tipo de Investigación Observacional</p> <p>Diseño de investigación Descriptivo con temporalidad prospectivo, no controlado</p> <p>Población: Niños de 1 a 3 años de edad; que adquirieron el producto farmacéutico Neo-BB® Solución Gotas Pediátricas en alguna de las farmacias y boticas autorizadas en la ciudad de Lima Metropolitana.</p> <p>Muestra: 186 pacientes</p> <p>Muestreo Tipo consecutivo, no probabilístico</p>

Anexo B: Operacionalización de Variables

TÍTULO: FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO NEO BB® SOLUCIÓN GOTAS PEDIÁTRICAS EN ESTABLECIMIENTOS FARMACEUTICOS DE LIMA METROPOLITANA							
VARIABLES	Tipo de variable según su naturaleza y escala de medición	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ITEMS	VALOR FINAL
Farmacovigilancia Activa	Tipo de variable según su naturaleza Cualitativa	Obtención de Información del perfil de seguridad de los productos farmacéuticos durante un tiempo específico.	Obtención de Información del perfil de seguridad de los productos farmacéuticos de febrero a julio del 2019 en niños de 1 a 3 años de edad.	Desarrollo de RAM	- Incidencia acumulada de RAM (total) - Incidencia de RAM graves y no graves	- Grave: la RAM cumple con, al menos, 1 criterio de gravedad - No grave: la RAM no cumple con ningún criterio de gravedad	- Grave - No grave
	Escala de medición: Ordinal			Información vigente sobre la RAM	- Esperada: La RAM es conocida para el producto. - No esperada: La RAM no es conocida para al producto	- Esperada: La RAM es conocida para el producto. - No esperada: La RAM no es conocida para al producto	- Esperada - No esperada
Factores Predisponentes	Tipo de variable según su naturaleza Cuantitativa Escala de medición: Nominal Razón	Aumento de riesgo de una persona de presentar una enfermedad o RAM	Aumento de riesgo de una persona de presentar una enfermedad o RAM en el periodo de febrero a julio del 2019	Medida de la edad en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	- Edad	- Edad del paciente (en años)	- 1 años - 2 años - 3 años

TÍTULO: FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO NEO BB® SOLUCIÓN GOTAS PEDIÁTRICAS EN ESTABLECIMIENTOS FARMACEUTICOS DE LIMA METROPOLITANA

VARIABLES	Tipo de variable según su naturaleza y escala de medición	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ITEMS	VALOR FINAL
				Número (y %) de pacientes por sexo	- Sexo	- Femenino - Masculino	
				Número (y %) de pacientes por peso	- Peso	-	-
				Número (y %) de enfermedades preexistentes	- Otras enfermedades	- MedDRA PT de la enfermedad	-
				Número (y %) y tipo de medicamentos recibidos en los últimos 3 meses	- Uso de otros medicamentos	- Código ATC del medicamento	-

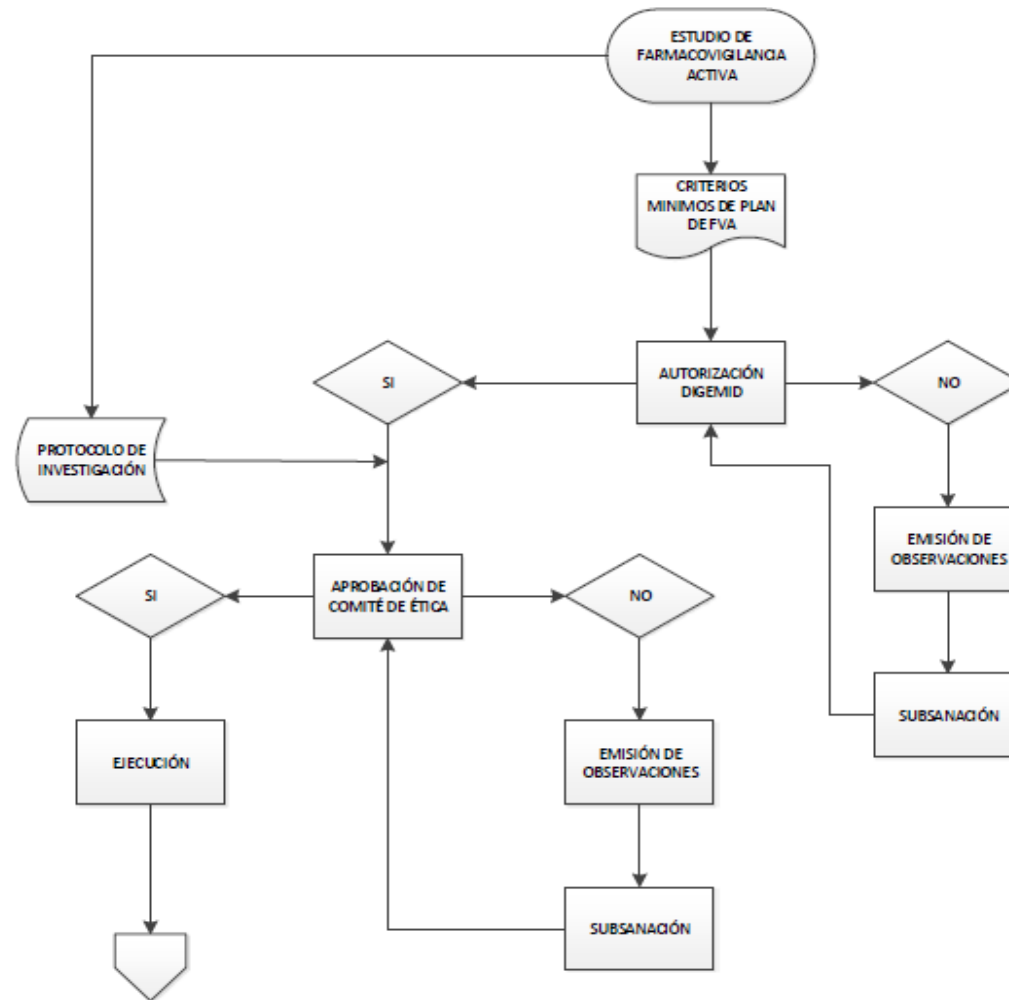
TÍTULO: FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO NEO BB® SOLUCIÓN GOTAS PEDIÁTRICAS EN ESTABLECIMIENTOS FARMACEUTICOS DE LIMA METROPOLITANA

VARIABLES	Tipo de variable según su naturaleza y escala de medición	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ITEMS	VALOR FINAL
				Número (y %) de pacientes que practican alimentación no balanceada (según cuestionario de la OMS) en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	- Alimentación no balanceada	<ul style="list-style-type: none"> - Si: Consume frutas y verduras - No: Consume frutas y verduras 	-
Patrones de Uso	Tipo de variable según su naturaleza Cualitativa Escala de medición: Ordinal	Guía y sucesos que se realizan para utilizar el medicamento	Guía y sucesos que se realizan para utilizar el medicamento en niños de 1 a 3 años de edad de febrero a julio del 2019	Número (y %) de pacientes según categoría	Origen de uso	<ul style="list-style-type: none"> - Automedicación - Prescripción médica - Recomendación farmacéutica 	Gripe

TÍTULO: FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO NEO BB® SOLUCIÓN GOTAS PEDIÁTRICAS EN ESTABLECIMIENTOS FARMACEUTICOS DE LIMA METROPOLITANA

VARIABLES	Tipo de variable según su naturaleza y escala de medición	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ITEMS	VALOR FINAL
				Mediana (y rango intercuartil) de la dosis diaria administrada en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	Dosis de administración	Cantidad de gotas (25 Gts Eq. 1 mL) administradas por día	<ul style="list-style-type: none"> - 2mL - 4mL - 8mL - 12mL - Otro
				Número (y %) de pacientes según categoría	Forma de administración del medicamento	Momentos de la administración del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Antes de las comidas - Junto con las comidas - En ayunas - Indistinto - Otra
				Número (y %) de pacientes según categoría	Líquido que ayuda a pasar el medicamento	Cantidad de líquido utilizado para administrar el medicamento	<ul style="list-style-type: none"> -1 sorbo -1 vaso -½ vaso -> 1 vaso -Otra (especificar)

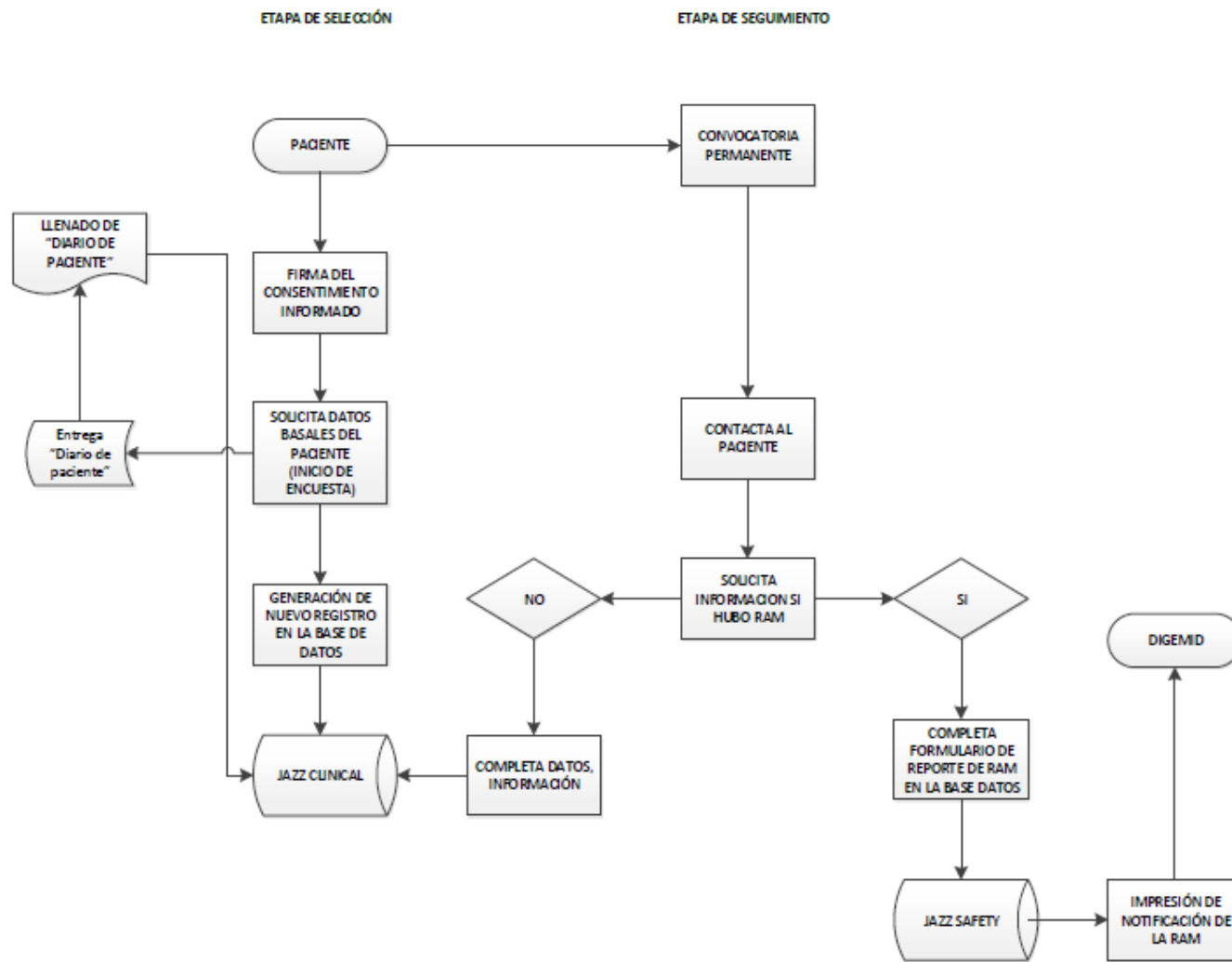
Anexo C: Flujograma



PARTICIPANTE

INVESTIGADOR

SISTEMA



**FARMACOVIGILANCIA ACTIVA PARA EL PRODUCTO FARMACÉUTICO NEO BB®
SOLUCIÓN GOTAS PEDIÁTRICAS EN ESTABLECIMIENTOS FARMACÉUTICOS
DE LIMA METROPOLITANA**

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Padres de niños entre 1 a 3 años de edad

NOTA: Este proyecto se considera un estudio con mínimo o ningún riesgo para el participante

Nombre del investigador(es):	Bachiller Silvana Fayad Pinedo
Nombre del patrocinador:	Laboratorios Unidos S.A a través de Pharm & Bioch EIRL
Dirección:	Calle Paso de los Andes 740 Pueblo Libre
Sitio donde se realizará el estudio:	Ciudad de Lima Metropolitana/Perú

A) Hoja de información:

Se le está pidiendo que su hijo(a) participe de un estudio de investigación porque su (hijo(a), de corresponder) necesita tratar una congestión nasal detectada previamente por su médico tratante.

La participación de su hijo(a) es completamente voluntaria y puede retirarse del estudio cuando su hijo(a) lo decida y ello no tendrá consecuencias para su tratamiento habitual. Lea toda la información que se le ofrece en este documento y luego todas las preguntas que necesite al investigador que se lo está explicando, antes de tomar una decisión.

1. ¿Porque se realiza este estudio?

No existen estudios nacionales (con población peruana) sobre el perfil de seguridad (que significa cuantos efectos adversos produce) de NEO BB® Solución Gotas Pediátricas. Por ello determinar el perfil de seguridad de este producto no solo es importante sino además contribuirá al cuerpo de literatura vigente sobre el producto (es decir la información general acerca de esta medicación). Este estudio se ejecutará con el fin de mantener una vigilancia sanitaria continua (es decir, controlar los efectos adversos todo el tiempo). El propósito/objetivo de esta investigación es: Determinar la proporción de sujetos que siendo usuarios de NEO BB® Solución Gotas Pediátricas por indicación médica o recomendación farmacéutica en el punto de venta, desarrollan o reportan efectos adversos

2. ¿Que se conoce sobre el tema en investigación? ¿Se hicieron otros estudios

similares con anterioridad?

No existen estudios nacionales (con población peruana) sobre la asociación de este producto, sin embargo, en otros países si se ha comprobado el perfil de seguridad de los componentes de este producto.

3. Si acepta la participación de su menor hijo(a). ¿Qué debería hacer?

Si acepta que su menor hijo(a) participe, se le entregara un formulario llamado “Diario del Paciente”. Se le solicitara completar dicho “Diario del paciente” todos los días y hasta la finalización del estudio.

La información a completar comprende la cantidad de NEO BB® Solución Gotas Pediátricas, recibida por su hijo/a (de corresponder), de qué manera ha sido tomado, forma de conservación del medicamento y si presento alguna ocurrencia/efecto adverso después de la toma. El investigador le explicara de manera detallada como debe llenarse el “Diario del Paciente”.

El investigador también coordinara con usted la realización de una entrevista personal a los 7 días del tratamiento en la cual le preguntará acerca de las ocurrencias/efectos adversos que se hayan presentado durante el tratamiento y procederá a retirar “Diario del Paciente”.

4. ¿Cuánto tiempo durara el estudio? ¿Cuántas personas participaran?

La participación de su menor hijo(a) en este estudio tendrá una duración de 10 días. Participaran alrededor de 187 pacientes que reciban tratamiento con NEO BB® Solución Gotas Pediátricas.

5. ¿Tendrá beneficios su menor hijo(a) por participar?

Es probable que su menor hijo(a) no se beneficie con los resultados de este estudio, pero si con el tratamiento; esperamos que si sea útil para personas que tengan tu misma enfermedad en el futuro.

6. ¿Tendrá riesgos por participar su menor hijo(a)? Para estudios con mínimo riesgo:

Su menor hijo(a) no tendrá otros riesgos distintos a los que podría tener fuera de este estudio.

7. ¿Se mantendrá la confidencialidad de los datos personales de su menor hijo(a)? ¿Cómo se hará para que su identidad no sea conocida?

Los datos que identifiquen a usted (o a su hijo/a) serán tratados en forma confidencial

como lo exige la Ley. Salvo para quienes estén autorizados a acceder a sus datos personales, usted (o su hijo/a) no podrá ser identificado/a, para ello se asignará un código compuesto por las iniciales del medicamento y un número único de tres dígitos (por ejemplo, "NBB-001"). En caso que los resultados de este estudio sean publicados en revistas médicas o presentados en congresos médicos, su identidad (ni la de su hijo/a, de corresponder) no será revelada.

8. ¿Quiénes tendrán acceso a estos datos personales?

El equipo de investigación que podrá estar ubicado en el país o en el extranjero podrá acceder a los datos del historial clínico de su menor hijo/a y a toda aquella información recabada a los fines de este estudio de investigación- Para tal efecto usted otorga su autorización expresa para el uso y tratamiento de los datos para los fines aquí señalados.

9. ¿Qué gastos tendría su menor hijo(a) por participar en el estudio?

Su menor hijo(a) no tendrá gastos adicionales por participar en el estudio salvo el tratamiento que le prescriba su médico.

10. ¿Quién/es financia/n el estudio?

La fuente de financiamientos era proporcionada por Laboratorios Unidos a través de Pharm & Bioch

11. ¿Se me dará información sobre los resultados del estudio, luego de su finalización?

La información acerca de los resultados del estudio podrá ser publicada por la Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y será de uso y dominio público y gratuito.

12. ¿Podría su menor hijo(a) dejar de participar en cualquier momento, aun luego de haber aceptado?

Su menor hijo(a) es libre de retirarse del estudio de investigación en cualquier momento sin que esto perjudique en su atención medica posterior, simplemente deberá notificar al investigador de su decisión oralmente.

Luego que retire su consentimiento no se podrán obtener datos sobre usted (o sobre su menor hijo/a) y de su salud, pero toda la información obtenida con anterioridad se será utilizada.

13. ¿Podría su menor hijo(a) ser retirado del estudio aun si este (o usted) no quisiera?

El investigador, el patrocinador, el comité de ética, llamado Comité de Ética en Investigación (CIE) y las autoridades regulatorias nacionales que supervisan el estudio pueden decidir retirarlo si consideran que es lo mejor para usted.

14. ¿Podría su menor hijo(a) recibir pago alguno por participar?

No se le pagara por su participación en este estudio a su menor hijo(a).

15. ¿Sería usted informado si hay novedades a lo largo del estudio que pudieran hacer que decida no participar a su menor hijo(a)?

Si durante el estudio hay información nueva que pueda ser lo suficientemente importante como para que usted pueda querer hacer dejar de participar a su menor hijo(a) (por ejemplo, si varios participantes presentan algún efecto adverso inesperado que pudiera preocuparle), se le hará saber lo antes posible.

16. ¿Puede hablar con alguien si tiene dudas sobre el estudio o sobre los derechos de su menor hijo(a) como participante en el estudio de investigación?

16.a) Sobre el estudio: Contactar al Investigador(es) Principal(es):

Estudiante de Farmacia y Bioquímica: Silvana Fayad Pinedo

Asesor Externo; Q. F. MSc Pedro Castillo S.

16.b) Sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación:

Si usted tiene cualquier pregunta sobre sus derechos y los de su menor hijo(a) como participante o aspectos éticos del estudio, puede comunicarse con el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Organización no Gubernamental Investigaciones Médicas en Salud, con su Presidente Dr. Aldo Javier Lucchetti Rodriguez, al teléfono 6136161Anexo 301, o acudir a esta dirección Jr. Riso 390 4to Piso Lince o a través del correo electrónico comité.etica@inmensa.org

Un Comité de Ética está conformado por un grupo de personas de ámbitos científicos y no científicos que realizan la revisión inicial y permanente del estudio de investigación para mantener la seguridad y proteger los derechos de los pacientes.

B) Consentimiento Informado (Hoja de firmas):

He leído la hoja de información del Consentimiento Informado y he recibido una explicación satisfactoria sobre los procedimientos del estudio y su finalidad.

He quedado satisfecho con la información recibida, la he comprendido y se me han respondido todas mis dudas. Comprendo que mi decisión para la participación y conozco mi derecho a retirar a mi menor hijo cuando lo desee, con la única obligación de informar mi decisión al médico responsable del estudio.

Nombre del padre o madre o representante legal:

Número de DNI:

Firma:

Fecha:

Nombre del niño (a):

Parentesco del paciente:

Firma, nombre, número de DNI de la persona designada para el proceso de CI, función
y
fecha.....

Anexo E: Entrevista de Selección

CONSENTIMIENTO INFORMADO	
¿Aceptan padre, madre o representante legal del paciente la participación de Farmacovigilancia activa?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Fecha y firma del consentimiento informado	_/_/___
Nombre del establecimiento farmacéutico (en donde fue adquirido el producto)	_____

CRITERIOS DE INCLUSION / EXCLUSION		
Los pacientes elegidos para la participación en el Plan de Farmacovigilancia Activa deberán cumplir con <u>todos</u> los siguientes criterios de inclusión:		
CRITERIOS DE INCLUSION		¿CUMPLE?
1.	Paciente (de sexo femenino o masculino) con edad de 1 a 3 años, que iniciara tratamiento con NEO BB® Solución Gotas Pediátricas.	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
2.	Aceptación para el cumpliendo con los procedimientos del Plan de Farmacovigilancia activa por parte del familiar directo (padre, madre o representante legal), según corresponda.	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
3	Capacidad de entendimiento del consentimiento informado por parte del familiar directo (padre, madre o representante legal), según corresponda.	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
4	Aceptación libre por parte del familiar directo (padre, madre o representante legal), según corresponda, a través de la firma del consentimiento informado para la participación de su menor hijo en el plan de Farmacovigilancia Activa.	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Los pacientes que cumplen con al menos uno de los siguientes criterios <u>no</u> deberán ser incluidos en el Plan de Farmacovigilancia Activa.		
CRITERIOS DE EXCLUSION		¿CUMPLE?
1.	Paciente con antecedentes de hipersensibilidad (alérgica) a alguno de los componentes del producto farmacéutico NEO BB® Solución Gotas Pediátricas.	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
2.	Paciente hospitalizado debido a cualquier enfermedad o condición al momento del proceso de selección.	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
3.	Pacientes que presenten problemas respiratorios tales como: asma, bronquitis crónica	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
4.	Pacientes con enfermedades cardiacas severas; presión arterial alta	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
5.	Pacientes con insuficiencia renal-hepática	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
6.	Paciente con diagnóstico de hipertiroidismo o diabetes	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
7.	Paciente con diagnóstico de glaucoma	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

DATOS DEMOGRAFICOS	
Fecha de nacimiento del paciente	__/__/__
Edad	_____ años
Sexo	<input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino
Peso	_____ kg
Talla	_____ cm

HABITOS ALIMENTICIOS	
Alimentación no balanceada	
En una semana típica. ¿Cuántos días come frutas?	___ días
¿Cuántas porciones de frutas come en uno de estos días?	___ porciones
En una semana típica. ¿Cuántos días come verduras?	___ días
¿Cuántas porciones de verduras come en uno de estos días?	___ porciones

USO DEL PRODUCTO NEO BB®	
¿Cuál es el origen para la administración del producto farmacéutico NEO BB® Solución Gotas Pediátricas?	<input type="checkbox"/> Auto-medicación <input type="checkbox"/> Prescripción medica <input type="checkbox"/> Recomendaciones farmacéuticas.
Fecha de comienzo del tratamiento con el producto farmacéutico NEO BB® Solución Gotas Pediátricas	___ / ___ / ___
¿Cuál es el motivo de uso (indicación) del producto farmacéutico NEO BB® Solución Gotas Pediátricas?	_____
Fecha del comienzo de los síntomas (o fecha del diagnóstico, en caso de no recordar)	___ / ___ / ___
¿Por cuánto tiempo le han otorgado el producto farmacéutico NEO BB® solución gotas pediátricas?	<input type="checkbox"/> 1 día <input type="checkbox"/> 2 días <input type="checkbox"/> 3 días <input type="checkbox"/> 1 semana <input type="checkbox"/> Otro: (especificar): _____
¿Cuál es la dosis indicada en su tratamiento del producto farmacéutico NEO BB® solución gotas pediátricas?	<input type="checkbox"/> 1 mL cada 6 hrs <input type="checkbox"/> 1 mL cada 8 hrs <input type="checkbox"/> 2 mL cada 6 hrs <input type="checkbox"/> 2 mL cada 8 hrs <input type="checkbox"/> 3 mL cada 6 hrs <input type="checkbox"/> 3 mL cada 8 hrs <input type="checkbox"/> Otro: (especificar): _____
¿Ha tomado previamente el producto farmacéutico NEO BB® Solución Gotas Pediátricas?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

En caso afirmativo. ¿Durante cuánto tiempo ha tomado el producto?	Duración: _____
	Unidad: <input type="checkbox"/> días <input type="checkbox"/> semanas
	<input type="checkbox"/> meses <input type="checkbox"/> años

HISTORIAL MÉDICO

El paciente. ¿Presenta otras enfermedades o condiciones medica?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
-----------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------

En caso afirmativo. Listar abajo las enfermedades concurrentes o pasadas relevantes.

Enfermedad*	Fecha de inicio**	¿Continua?
	___ / ___ / ___	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
	___ / ___ / ___	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
	___ / ___ / ___	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

* Incluir también antecedentes de alergias a medicamentos y/o alimentos

* Fechas parciales (ej. MM/AAAA o AAAA) son aceptadas

ANTECEDENTES FAMILIARES

El familiar directo (padre y/o madre. ¿Presenta antecedentes médicos relevantes'	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------

En caso afirmativo, listar abajo las enfermedades familiares relevantes

Enfermedad	Familiar	
	<input type="checkbox"/> Madre	<input type="checkbox"/> Padre
	<input type="checkbox"/> Madre	<input type="checkbox"/> Padre
	<input type="checkbox"/> Madre	<input type="checkbox"/> Padre

OTROS MEDICAMENTOS

El paciente. ¿Recibe otros productos farmacéuticos?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
-----------------------------------------------------	---------------------------------------------------------

Medicamento	Fecha de inicio*	Fecha de término*	Indicación	¿Continua?
	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___		SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___		SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___		SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___		SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

* Fechas parciales (ej. MM/AAAA o AAAA) son aceptadas

DATOS DE CONTACTO	
Nombre	_____
Teléfono (casa)	_____
Teléfono (celular)	_____
e-mail	_____
Vía de comunicación elegidas (seleccionar una o más opciones)	<input type="checkbox"/> Llamada telefónica al teléfono fijo <input type="checkbox"/> Llamada telefónica al celular <input type="checkbox"/> e-mail <input type="checkbox"/> SMS
Agenda de próximas entrevistas	
ENTREVISTA	FECHA
Entrevista de seguimiento N°1	___ / ___ / ___
Entrevista de seguimiento N°2	___ / ___ / ___
Entrevista de seguimiento N°3	___ / ___ / ___

FALLO DE SELECCIÓN / PERDIDA DE SEGUIMIENTO	
Indique la(s) causa(s)	<input type="checkbox"/> El paciente no cumple con los criterios de elegibilidad <input type="checkbox"/> El paciente no desea seguir siendo contactado. <input type="checkbox"/> El investigador ha intentado contactar al paciente en repetidas oportunidades sin éxito. <input type="checkbox"/> Otra (especificar) _____

Anexo F: Entrevista de Seguimiento

DATOS SOBRE EL TRATAMIENTO	
Seguimiento 1	
Fecha de entrevista	___ / ___ / ___
¿Ha dado respuesta al seguimiento?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
¿Cumplió con las indicaciones del tratamiento?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
¿Agregó otro medicamento a su tratamiento con Neo BB [®] gotas pediátricas? En caso afirmativo, agregar los datos del medicamento en la página "Otros Medicamentos"	
¿Notificó una RAM y/o error de medicación? En caso afirmativo, completar la siguiente página de CRF	

DATOS SOBRE EL TRATAMIENTO	
Seguimiento 2	
Fecha de entrevista	___ / ___ / ___
¿Ha dado respuesta al seguimiento?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
¿Cumplió con las indicaciones del tratamiento?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
¿Agregó otro medicamento a su tratamiento con Neo BB [®] gotas pediátricas? En caso afirmativo, agregar los datos del medicamento en la página "Otros Medicamentos"	
¿Notificó una RAM y/o error de medicación? En caso afirmativo, completar la siguiente página de CRF	

DATOS SOBRE EL TRATAMIENTO	
Seguimiento 3	
Fecha de entrevista	___ / ___ / ___
¿Ha dado respuesta al seguimiento?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
¿Cumplió con las indicaciones del tratamiento?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
¿Agregó otro medicamento a su tratamiento con Neo BB [®] gotas pediátricas? En caso afirmativo, agregar los datos del medicamento en la página "Otros Medicamentos"	
¿Notificó una RAM y/o error de medicación? En caso afirmativo, completar la siguiente página de CRF	

IMPORTANTE: En caso de RAM afirmativo, completar el "Formulario Electrónico de Reporte de RAM"

IMPORTANTE: En caso de Error de medicación afirmativo, completar el "Formulario Electrónico de Reporte de RAM"

Anexo G: Formulario Electrónico de Reporte de RAM

FORMULARIO ELECTRÓNICO DE REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS

NOTIFICADOR	
Notifica el caso en calidad de:	_____
Nombre	_____
País	_____
PACIENTE	
Fecha de nacimiento (DD/MM/AAAA)	___/___/____
Edad	_____ años
Sexo	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
Peso	_____ kg
Talla	_____ cm
HISTORIA MÉDICA	
Nombre de la enfermedad	_____
Fecha de inicio (DD/MM/AAAA)	___/___/____
Fecha de término (DD/MM/AAAA)	___/___/____
¿continúa?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
MEDICAMENTOS ANTERIORES	
Nombre comercial / genérico	_____
Indicación principal	_____
Fecha de inicio (DD/MM/AAAA)	___/___/____
Fecha de término (DD/MM/AAAA)	___/___/____
¿Presentó reacción adversa?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
DATOS DEL FALLECIMIENTO	
Fecha de muerte (DD/MM/AAAA)	___/___/____
¿ Fue realizada autopsia?	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Causa(s) del fallecimiento	_____
Categoría del medicamento	<input type="checkbox"/> Sospechoso <input type="checkbox"/> Concomitante
Nombre del medicamento (comercial o genérico)	_____
Acción tomada	<input type="checkbox"/> Droga suspendida <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Dosis reducida <input type="checkbox"/> Dosis incrementada <input type="checkbox"/> No informado <input type="checkbox"/> Dosis no modificada <input type="checkbox"/> Desconocido
Indicación	_____
Dosis	_____
	Unidad: _____
Vía de administración	_____
Forma farmacéutica	_____
Intervalo de tiempo entre dosis	_____
	Unidad: _____
Fecha de inicio (DD/MM/AAAA)	___/___/____

Fecha de término (DD/MM/AAAA)	___/___/___
N° de lote	
Fecha de vencimiento (DD/MM/AAAA)	___/___/___
REACCIÓN ADVERSA	
Descripción	_____
Fecha de inicio (DD/MM/AAAA)	___/___/___
Fecha de término (DD/MM/AAAA)	___/___/___
Resultado	<input type="checkbox"/> Fatal <input type="checkbox"/> Recuperado/resuelto <input type="checkbox"/> No recuperado/en recuperación <input type="checkbox"/> No informado <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas
Categoría de seriedad (gravedad)	<input type="checkbox"/> Fallecimiento <input type="checkbox"/> Amenaza de vida <input type="checkbox"/> Hospitalización o prolongamiento de hospitalización pre-existente <input type="checkbox"/> Discapacidad/incapacidad persistente o significativa <input type="checkbox"/> Anomalía congénita o defecto de nacimiento <input type="checkbox"/> Otros
COMENTARIOS	
Comentarios adicionales	_____

Anexo H: Diario de Paciente

Fecha de entrega al paciente: ___/___/___

Código de ID (a completar por el investigador): _____

Día N°	Fecha	¿Cuántos mL (25 gotas) de Neo BB® ha tomado en el día?	¿En qué momento del día se ha tomado la medicación?	¿Con cuál líquido lo ha tomado?	¿Qué cantidad de líquido uso para tomarlo?	¿Olvidó alguna toma?	¿Sintió algún malestar?	Solo en caso que haya sentido algún malestar, por favor responda las preguntas de abajo	
								Describa los síntomas	¿Realizo tratamiento? ¿Cuál?
1	___/___/___		<input type="checkbox"/> En ayunas <input type="checkbox"/> Después de las comidas <input type="checkbox"/> Junto con las comidas <input type="checkbox"/> Otra: _____	<input type="checkbox"/> Agua <input type="checkbox"/> Jugo <input type="checkbox"/> Leche <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> 1 sorbo <input type="checkbox"/> 1 vaso <input type="checkbox"/> >1 vaso <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
2	___/___/___		<input type="checkbox"/> En ayunas <input type="checkbox"/> Después de las comidas <input type="checkbox"/> Junto con las comidas <input type="checkbox"/> Otra: _____	<input type="checkbox"/> Agua <input type="checkbox"/> Jugo <input type="checkbox"/> Leche <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> 1 sorbo <input type="checkbox"/> 1 vaso <input type="checkbox"/> >1 vaso <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
3	___/___/___		<input type="checkbox"/> En ayunas <input type="checkbox"/> Después de las comidas <input type="checkbox"/> Junto con las comidas <input type="checkbox"/> Otra: _____	<input type="checkbox"/> Agua <input type="checkbox"/> Jugo <input type="checkbox"/> Leche <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> 1 sorbo <input type="checkbox"/> 1 vaso <input type="checkbox"/> >1 vaso <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
4	___/___/___		<input type="checkbox"/> En ayunas <input type="checkbox"/> Después de las comidas <input type="checkbox"/> Junto con las comidas <input type="checkbox"/> Otra: _____	<input type="checkbox"/> Agua <input type="checkbox"/> Jugo <input type="checkbox"/> Leche <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> 1 sorbo <input type="checkbox"/> 1 vaso <input type="checkbox"/> >1 vaso <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
5	___/___/___		<input type="checkbox"/> En ayunas <input type="checkbox"/> Después de las comidas <input type="checkbox"/> Junto con las comidas <input type="checkbox"/> Otra: _____	<input type="checkbox"/> Agua <input type="checkbox"/> Jugo <input type="checkbox"/> Leche <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> 1 sorbo <input type="checkbox"/> 1 vaso <input type="checkbox"/> >1 vaso <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		

6	__/__/__		<input type="checkbox"/> En ayunas <input type="checkbox"/> Después de las comidas <input type="checkbox"/> Junto con las comidas <input type="checkbox"/> Otra: _____	<input type="checkbox"/> Agua <input type="checkbox"/> Jugo <input type="checkbox"/> Leche <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> 1 sorbo <input type="checkbox"/> 1 vaso <input type="checkbox"/> >1 vaso <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
7	__/__/__		<input type="checkbox"/> En ayunas <input type="checkbox"/> Después de las comidas <input type="checkbox"/> Junto con las comidas <input type="checkbox"/> Otra: _____	<input type="checkbox"/> Agua <input type="checkbox"/> Jugo <input type="checkbox"/> Leche <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> 1 sorbo <input type="checkbox"/> 1 vaso <input type="checkbox"/> >1 vaso <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
8	__/__/__		<input type="checkbox"/> En ayunas <input type="checkbox"/> Después de las comidas <input type="checkbox"/> Junto con las comidas <input type="checkbox"/> Otra: _____	<input type="checkbox"/> Agua <input type="checkbox"/> Jugo <input type="checkbox"/> Leche <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> 1 sorbo <input type="checkbox"/> 1 vaso <input type="checkbox"/> >1 vaso <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
9	__/__/__		<input type="checkbox"/> En ayunas <input type="checkbox"/> Después de las comidas <input type="checkbox"/> Junto con las comidas <input type="checkbox"/> Otra: _____	<input type="checkbox"/> Agua <input type="checkbox"/> Jugo <input type="checkbox"/> Leche <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> 1 sorbo <input type="checkbox"/> 1 vaso <input type="checkbox"/> >1 vaso <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
10	__/__/__		<input type="checkbox"/> En ayunas <input type="checkbox"/> Después de las comidas <input type="checkbox"/> Junto con las comidas <input type="checkbox"/> Otra: _____	<input type="checkbox"/> Agua <input type="checkbox"/> Jugo <input type="checkbox"/> Leche <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> 1 sorbo <input type="checkbox"/> 1 vaso <input type="checkbox"/> >1 vaso <input type="checkbox"/> Otro: _____	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		

Conservación del medicamento

¿Cómo almacena el producto NEO BB® GOTAS PEDIÁTRICAS?	<input type="checkbox"/> A temperatura ambiental <input type="checkbox"/> Otro (especificar): _____	<input type="checkbox"/> Refrigerada
¿Cómo almacena el producto NEO BB® GOTAS PEDIÁTRICAS en cuanto a la exposición a la luz?	<input type="checkbox"/> Expuesto a luz <input type="checkbox"/> Otro (especificar): _____	<input type="checkbox"/> al abrigo de la luz

En caso que se haya olvidado de una o más tomas del medicamento durante el tratamiento. ¿Que ha realizado ante esto?

- Espero a la siguiente dosis
 Tomo la siguiente dosis junto con la que se olvidó
 Otra (especificar)

Anexo I: Informe de comité de ética

Lima, 01 de Febrero 2019	
INM-CIEI-0028-2019	
Doctor Pedro Felix Castillo Soto Investigador Principal Estudio Neo-BB® <u>Presente -</u>	
Referencia: Carta s/n de fecha 19 de diciembre del 2018 de Pharm & Bioch, solicita revisión y aprobación del estudio Neo-BB® solución gotas pediátricas en la ciudad de Lima Metropolitana.	
Estimado Dr. Castillo,	
Por medio de la presente me dirijo a usted para saludarlo cordialmente y a la vez, comunicarle que en sesión extraordinaria del Comité Institucional de Ética en Investigación de Investigaciones Médicas en Salud (INMENSA) realizada el 29 de enero del 2019, y estando todo conforme, quedan aprobados los siguientes documentos:	
<ul style="list-style-type: none">• Protocolo "Plan de Farmacovigilancia activa para el producto farmacéutico Neo-BB® solución gotas pediátricas en la ciudad de Lima Metropolitana", versión 2.00, 15/12/2018• Formulario de Consentimiento Informado Padres de Menores de 18 Años, versión 2.00, 15/12/2018• Formulario Electrónico de Captura de Datos (CRF) – Entrevista de Selección, versión 2.00, 15/12/2018• Formulario Electrónico de Captura de Datos (CRF) – Entrevista de Seguimiento, versión 2.00, 15/12/2018• Formulario Electrónico de Reporte de RAM, versión 2.00, 15/12/2018• Diario del Paciente, versión 2.00, 15/12/2018	
Adjunto a esta carta, se envía el Certificado de Aprobación N°0021-2019 CIEI	
Es propicia la oportunidad para reiterar a usted los sentimientos de mi especial consideración y alta estima.	
Atentamente,	
	
Aldo Javier Lucchetti Rodríguez PRESIDENTE Comité Institucional de Ética en Investigación Investigaciones Médicas en Salud	

CERTIFICADO DE APROBACIÓN N°0021-2019 CIEI

Por el presente, el Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de Investigaciones Médicas en Salud, certifica que mediante revisión del 29 de enero del 2019, se aprobaron los siguientes documentos del "Plan de Farmacovigilancia activa para el producto farmacéutico **Neo-BB®** solución gotas pediátricas en la ciudad de Lima Metropolitana":

- Protocolo "Plan de Farmacovigilancia activa para el producto farmacéutico Neo-BB® solución gotas pediátricas en la ciudad de Lima Metropolitana", versión 2.00, 15/12/2018.
- Formulario de Consentimiento Informado Padres de Menores de 18 Años, versión 2.00, 15/12/2018
- Formulario Electrónico de Captura de Datos (CRF) – Entrevista de Selección, versión 2.00, 15/12/2018
- Formulario Electrónico de Captura de Datos (CRF) – Entrevista de Seguimiento, versión 2.00, 15/12/2018
- Formulario Electrónico de Reporte de RAM, versión 2.00, 15/12/2018
- Diario del Paciente, versión 2.00, 15/12/2018

La Aprobación por este Comité es válida para Pharm & Bioch E.I.R.L., siendo el Dr. Pedro Felix Castillo Soto, Investigador Principal.

La presente aprobación tiene vigencia del 29 de enero del 2019 al 28 de enero del 2020.

Lima, 29 de Enero del 2019.



Aldo Javier Lucchetti Rodríguez
PRESIDENTE
Comité Institucional de Ética en Investigación
Investigaciones Médicas en Salud

Anexo J: Formulario de permiso de acceso para captación de pacientes

**PLAN DE FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DEL PRODUCTO NEO-BB®
SOLUCIÓN GOTAS PEDIÁTRICAS, CIUDAD DE LIMA METROPOLITANA**

FORMULARIO DE PERMISO DE ACCESO PARA CAPTACIÓN DE PACIENTES

Lima, de del 2019

Q.F.

DIRECTOR TÉCNICO DEL EEFF:

Estimado Químico Farmacéutico, por intermedio del presente permítame expresarle mis respetuosos saludos y a la vez comunicarle a Ud., la ACEPTACIÓN del Proyecto de Investigación **“PLAN DE FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DEL PRODUCTO FARMACEUTICO NEO-BB® SOLUCIÓN GOTAS PEDIÁTRICAS, CIUDAD DE LIMA METROPOLITANA”**.

Razón por la que, luego de haber realizado las coordinaciones y aceptación verbal de la participación del establecimiento que Ud. tan dignamente dirige, le pido las facilidades adecuadas para el mismo.

Atentamente

Pedro Castillo Soto
Investigador Principal

Silvana Fayad Pinedo
Bachiller de Farmacia y Bioquímica