



**Universidad
Norbert Wiener**

Universidad Privada Norbert Wiener

Escuela académico profesional de farmacia y bioquímica

Farmacovigilancia activa del producto farmacéutico

Dolo-Farmedic forte tabletas recubiertas en

establecimientos farmacéuticos de Lima

Metropolitana

Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico

Presentado por:

Bach. Elizabeth Jimenez Cardenas

Código ORCID: 0000-0003-2148-3139

Asesor: Mg. Pedro Felix Castillo Soto

Código ORCID: 0000-0002-1259-9335

Lima, Perú

2021

Tesis:

**FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DEL PRODUCTO FARMACEUTICO DOLO-
FARMEDIC FORTE TABLETAS RECUBIERTAS EN ESTABLECIMIENTOS
FARMACEUTICOS DE LIMA METROPOLITANA**

Línea de Investigación: Salud, Enfermedad y Ambiente

Asesor

Mg. PEDRO FELIX CASTILLO SOTO

<https://orcid.org/0000-0002-1259-9335>

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mi familia, en especial A mis hijos: José y Ariana, quienes son mi fortaleza.

Gracias por su paciencia y amor me apoyaron a culminar mis estudios con éxito.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradezco a Dios, a mi madre por haberme apoyado en todo momento y ser mi guía de seguir adelante.

Agradezco también a mi Asesor de tesis Mg. Pedro Castillo por compartir sus conocimientos y guiarme en el proceso de la presente tesis.

INDICE

PORTADA.....	i
TITULO.....	ii
DEDICATORIA.....	iii
AGRADECIMIENTO.....	iv
INDICE GENERAL.....	v
INDICE GENERAL.....	vi
LISTADO DE TABLAS.....	vii
LISTADO DE FIGURAS.....	vii
RESUMEN.....	viii
ABSTRACT.....	ix
INTRODUCCIÓN.....	ix
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA.....	1
1.1. Planeamiento del problema.....	1
1.2. Formulación del problema.....	2
1.2.1. Problema general.....	3
1.2.2. Problemas específicos.....	3
1.3. Objetivos de la investigación.....	3
1.3.1. Objetivo general.....	3
1.3.2. Objetivos específicos.....	3
1.4. Justificación de la investigación.....	4
1.4.1. Teórica.....	4
1.4.2. Metodológica.....	4
1.4.3. Práctica.....	4
1.5. Limitaciones de la investigación.....	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	6
2.1. Antecedentes de la investigación.....	6
2.1.1. Antecedentes nacionales.....	6
2.1.2. Antecedentes internacionales.....	8
2.2. Bases teóricas.....	10
2.3.1. Farmacología de los componentes del producto farmacéutico.....	12
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....	15
3.1. Método de investigación.....	15

3.2. Etapas del plan de farmacovigilancia activa	16
3.2.1 Entrevista de Selección	16
3.2.2. Entrevistas de Seguimiento 1	17
3.2.3. Entrevistas de Seguimiento 2	17
3.2.4. Entrevistas de Seguimiento 3	18
3.3. Tamaño de muestra	18
3.4. Criterios de elegibilidad	19
3.4.1. Criterios de Inclusión	19
3.4.2. Criterios de exclusión.....	20
3.5. Estrategia de producción de datos	20
3.5.1. Registro de los Procedimientos	20
3.5.2. Análisis y procesamiento de los datos.....	21
3.6. Estrategias de análisis de datos.	22
3.6.1. Análisis estadístico.....	22
3.6.2. Variables.....	23
3.7. Aspectos éticos.....	25
3.7.1. Sobre discriminación de los Participantes:.....	25
3.7.2. Beneficios:.....	25
3.7.3. Daños Potenciales:	26
3.7.4. Consentimiento Informado.....	26
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	27
4.1. Resultados	27
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	37
5.1. Conclusiones	37
5.2. Recomendaciones.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
LISTADO DE ANEXOS	43

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1: Diferencias en la utilización de medicamentos durante las etapas de pre y postcomercialización	11
Tabla 2: Composición del producto DOLO-FARMEDIC FORTE.....	14
Tabla 3: Operacionalización de las variables relevantes	24
Tabla 4: Características demográficas de la muestra.....	28
Tabla 5: Características demográficas de la muestra (según el sexo)	29
Tabla 6: Recomendaciones de uso reportadas (en orden descendente).....	31
Tabla 7: Enfermedades concurrentes reportadas (en orden descendente).....	31
Tabla 8: Antecedentes médicos familiares de relevancia (en orden descendente).....	32
Tabla 9: Medicamentos concurrentes o recibidos en los últimos 3 meses según subgrupo terapéutico (en orden descendente)	33
Tabla 10: Patrones de uso de DOLO-FARMEDIC Forte Tabletas Recubiertas	34
Tabla 11: Estimación de incidencia acumulada de RAM.....	35
Tabla 12: Imputación de Causalidad de las Sospechas de RAM encontradas	35

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Desarrollo clínico de los medicamentos	11
Figura 2. Esquema de diseño del Plan de Farmacovigilancia Activa.....	15
Figura 3. Flujograma de datos	21
Figura 4. Distribución del sexo de los pacientes	30
Figura 5. Distribución muestral de la edad.....	30

RESUMEN

El presente estudio, de tipo observacional, prospectivo, descriptivo y analítico; obtuvo resultados de primera fuente en la determinación de la incidencia de reacciones adversas que se producen en pacientes consumidores del producto DOLO-FARMEDIC Forte Tabletas Recubiertas, respetando las normas nacionales e internacionales y aspectos éticos que involucran este tipo de estudio clínico dentro de la fase IV de investigación y desarrollo de medicamentos. Se obtuvo una incidencia de 10,26 % (IC_{95%} de 3,37 – 17,14), valor que hace prevalecer la frecuencia de manifestación de RAM según CIOMS. Las características que presentaron los pacientes del estudio fue que presentaron una edad promedio de 41,74 años, el 61,5 % de estos pacientes corresponden al sexo femenino, el promedio de peso fue de 67,35 Kg con una talla en promedio de 159,59 cm para corresponder un IMC dentro de parámetros fisiológicos normales de 36,42. Durante el desarrollo del presente estudio los reportes de sospechas RAM se corresponden en severidad como en su naturaleza, con el contenido del prospecto en vigencia del producto. De la misma forma en los distintos patrones de uso no existe relación con riesgos al consumo del producto. La información autorizada en el inserto se mantiene a lo aprobado por DIGEMID y analizados en este estudio, así mismo no da razones para actualizar del inserto.

Palabras claves:

“Estudios de farmacovigilancia”, “farmacovigilancia”, “Estudios postautorización”, “Estudios de utilización de medicamentos”.

ABSTRACT

The present study, of an observational, prospective, descriptive and analytical type; obtained first-source results in determining the incidence of adverse reactions that occur in patients who consume the product DOLO-FARMEDIC Forte Coated Tablets, respecting national and international standards and ethical aspects that involve this type of clinical study within phase IV research and development of medicines. An incidence of 10.26% (95% CI of 3.37 - 17.14) was obtained, a value that makes the frequency of ADR manifestation prevail according to CIOMS. The characteristics presented by the study patients were that they had an average age of 41.74 years, 61.5% of these patients were female, the average weight was 67.35 kg with an average height of 159,59 cm to correspond to a BMI within normal physiological parameters of 36.42. The suspicions of ADR reported during the study correspond, both in nature and severity, with those listed in the current insert of the product. Likewise, no security problems have been identified in terms of the different patterns of use observed. The safety data reported and discussed in this report remains in accordance with the authorized information in the insert and does not provide reasons for updating the insert.

Keywords:

"Pharmacovigilance studies", "pharmacovigilance", "Post-authorization studies", "Drug use studies"

INTRODUCCIÓN

Investigar y desarrollar medicamentos incluye diversas etapas prospectivas, desde la conceptualización del fármaco hasta la exposición del mismo por pacientes en la práctica clínica habitual; esto luego de que de manera demostrativa según las fases de estudio a las que fue sometido desde las fases preclínicas, siguiendo luego por las fases clínicas denominadas I, II, III y IV siendo cada una de ellas característica según los objetivos y tipo de circunstancia farmacológica de estudio. La eficacia y seguridad de un determinado medicamento, no queda establecida a través de estas fases de estudios, es más se dice que durante la fase IV es cuando se establece la verdadera relación beneficio riesgo de los productos farmacéuticos, pues se administran en los pacientes según su contexto de uso real.

(1)

A través de la historia, se evidenciaron reacciones adversas, de tipo no deseadas en los pacientes a la exposición de fármacos, sin embargo, al descubrirse sustancias se ha podido sobrevivir a diversas patologías y también se notó contrariamente que tenían el poder de provocar daño. A lo largo del tiempo se reportó 109 muertes debido a la administración cloroformo, la primera fue en el año 1948, ante esto The Lancet solicita reportar los casos de muertes asociados al cloroformo, este fue el inicio de las notificaciones voluntarias frente a una sospecha de reacción adversa. (2)

Desde, los años 60 se plantean en el mundo de manera más incisiva evaluar el beneficio riesgo de los fármacos; luego que la talidomida generara niños recién nacidos con focomelia; reforzándose incluso circunstancias para fortalecer las actividades de farmacovigilancia. (1)

(2)

El presente trabajo, pretende contribuir mediante el seguimiento en el consumo de un determinado producto farmacéutico por parte de los pacientes con la identificación de sospechas de reacciones adversas; para esto se define en el Capítulo I, los diferentes aspectos que establecen la existencia de un problema sanitaria en este aspecto; en el Segundo capítulo se establecerá un contexto relevante incluso con antecedentes variados de diferentes naturaleza académica que sobre el tema se hayan realizado; en el Capítulo III se definirá la metodología usada en el presente estudio con el fin de permitir la trazabilidad debida; en el Capítulo IV se presentaran los diferentes resultados obtenidos según los objetivos que se han planteado para luego en el Capítulo V detallar varias conclusiones de acuerdo a las discusión de los resultados frente a otros autores e incluso plantear algunas recomendaciones al respecto.

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1. Planeamiento del problema

Se dice que la tragedia desencadenada por la talidomida entre los años 60 y 70 generó el establecimiento de actividades en salud a fin de evitar se vuelva a presentar; muchos países como Australia, Estados Unidos, Canadá, etc., consolidaron esquemas de monitorización basados en informar las sospechas de RAM naciendo de esta forma por parte de la Organización Mundial de la Salud el Programa Internacional de la Farmacovigilancia. (3) Desde entonces, existe un crecimiento constante en la gestión de la farmacovigilancia, incluso con terminologías y parámetros para armonizar la comunicación y los intercambios entre los trabajadores en este campo; esta incluso como una necesidad de comunicación sobre la seguridad de los medicamentos respaldada en la Declaración de Erice (1997). (4) No obstante, la llamada cultura farmacovigilante o la forma adecuada de informar las sospechas, ha generado aspectos negativos como la infra notificación, en países avanzados y en vía de mejora, manifestándose incluso, que el real interés es por reacciones graves o raras, siendo todos en diferentes tipos aportantes en la toma de decisiones de la salud pública. (3) (5)

La gestión de la farmacovigilancia, involucra actividades diversas que se plantean desde el nacimiento del producto farmacéutico y se aplican durante todo el tiempo de vida del mismo, más aún cuando se conoce que el 50 % aproximadamente de los medicamentos son prescritos, dispensan y administran incorrectamente; y además para contribuir el 50 % de los pacientes no consume los medicamentos adecuadamente. (5)

En el Perú, además que lo planteado anteriormente no es ajeno, a partir del año 2009 con el surgimiento de la ley 29459: “Ley de Productos farmacéuticos, Dispositivos médicos y Productos sanitarios”, se vienen estableciendo a fin de mejorar el Uso Racional de Medicamentos exigencias que permitan tener medicamentos eficaces, seguros y de calidad. Siendo así que esta misma contempla ahora la clasificación de los productos farmacéuticos en tres categorías; la categoría 01 contempla a productos farmacéuticos cuyo ingrediente farmacéutico activo (IFA), o su asociación, se encuentra dentro del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME); mientras que la categoría 02 cuando la IFA o

asociación se encuentra en un “país de alta vigilancia sanitaria” (PAVS) y por último la categoría 03 cuando no está en la categoría 1 o 2.

En esta última categoría se incluyen a los productos “maduros”, es decir productos farmacéuticos con vigencia en el mercado desde ya un tiempo, con registro sanitario pero sometido a pronunciamiento de la autoridad; siendo así que se instaura la implementación de la actividad de Farmacovigilancia activa; debidamente estructurada a través de estudios farmacoepidemiológicos y con la debida autorización de comités de ética de diferente fuente que garantizaran la integridad de los pacientes. (6) (7) (8)

El producto farmacéutico DOLO-FARMEDIC Forte en tabletas recubiertas, se encuentra en la clasificación de categoría 3; su asociación a base de paracetamol en concentración de 500 mg conjuntamente con diclofenaco en la cantidad de 50 mg por tableta no se encuentra en el PNUME o PAVS, le corresponde en titularidad a la empresa Droguería Farmedic y es fabricado por el laboratorio Vita Pharma SAC, su número de registro sanitario es EN07505, en el Perú dicho producto farmacéutico se ha venido utilizando por muchos años y de acuerdo a las indicaciones encontradas dentro del prospecto por la Autoridad Nacional de Medicamentos por sus propiedades que ostenta “*Antiinflamatorio, analgésico y antipirético para tratar morbilidades inflamatorias, dolorosas y febriles varias*”. (9)

Por esta razón, en aplicación al marco normativo la empresa debe implementar un “Plan de estudio de Farmacovigilancia Activa” (segunda disposición complementaria transitoria del D.S. 016-2013-SA), para canalizar debidamente a través de la Autoridad Nacional de Medicamentos y anexar con su respectivo trámite de “reinscripción” en el registro sanitario del producto farmacéutico. (10)

1.2. Formulación del problema

P	Pacientes con afecciones musculo esqueléticas de tipo inflamatoria y dolorosa
I	DOLO-FARMEDIC Forte Tabletado Recubiertas
C	No habrá intervención como comparador
O	Reacciones adversas

1.2.1. Problema general

- ¿Cuál será la incidencia de reacciones adversas del consumo del producto DOLOFARMEDIC Forte en tabletas recubiertas?

1.2.2. Problemas específicos

- ¿Qué características tendrán los pacientes consumidores del producto DOLOFARMEDIC Forte en tabletas recubiertas?
- ¿Qué características según ATC tendrá el consumo de medicamentos asociados al producto DOLOFARMEDIC Forte en tabletas recubiertas?
- ¿Qué características tendrán las RAM asociadas al consumo del producto DOLOFARMEDIC Forte en tabletas recubiertas?

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general

- Determinar la incidencia de reacciones adversas del consumo del producto DOLOFARMEDIC Forte en tabletas recubiertas.

1.3.2. Objetivos específicos

- Establecer las características que tendrán los pacientes consumidores del DOLOFARMEDIC Forte en tabletas recubiertas.
- Establecer las características de consumo del medicamento DOLOFARMEDIC Forte en tabletas recubiertas asociados a otros medicamentos y enfermedades.

- Establecer las características que tendrán las RAM asociadas al consumo del producto DOLOFARMEDIC Forte en tabletas recubiertas.

1.4. Justificación de la investigación

1.4.1. Teórica

A través del proyecto se obtendrá conocimientos actuales sobre el perfil de seguridad de DOLO-FARMEDIC Forte Tabletadas Recubiertas en su “uso real” durante su comercialización, en otras palabras, según la rutina de las prácticas médicas. La información obtenida permitirá además crear evidencia sobre la seguridad en el consumo de medicamentos bajo la supervisión y seguimiento por parte del equipo farmacéutico del establecimiento farmacéutico que dispensa la terapia.

1.4.2. Metodológica

La realización del presente estudio llamado Plan de Farmacovigilancia Activa será de gran importancia, debido a la probable existencia de infra notificación de RAM, errores de medicación y sospecha de interacciones asociadas al producto DOLO-FARMEDIC Forte Tabletadas Recubiertas, por lo tanto existe la necesidad de mejorar la falta de datos de seguridad conocidos y cubrir distintos aspectos, tales como la presencia de RAM, sus frecuencias de notificación, factores predisponentes y los diferentes patrones de uso.

1.4.3. Práctica

Para que el registro sanitario del producto DOLO-FARMEDIC Forte Tabletadas Recubiertas se mantenga, será necesario implementar de acuerdo a los lineamientos de la normatividad vigente el presente Plan de Farmacovigilancia Activa, y de la Autoridad Nacional de Medicamentos.

1.5. Limitaciones de la investigación

Se han identificado las siguientes limitaciones:

- Limitación en el alcance territorial: El reclutamiento se limitará a aquellos pacientes que reciban el producto DOLO-FARMEDIC Forte Tabletas Recubiertas adquirido en alguno de los establecimientos farmacéuticos autorizados en la ciudad de Lima.
- Limitación en el método de muestreo: Se aplicará un método de muestreo de tipo no probabilístico (ver sección 8.4, “Diseño Muestral y Selección de la Muestra”).

Si bien el inserto del producto describe la presencia de múltiples interacciones medicamentosas, el uso concomitante con otros medicamentos no será considerado como limitante para el reclutamiento y seguimiento en el Plan de Farmacovigilancia Activa y permitirá una vigilancia del producto en su “uso real”. La viabilidad de la investigación para determinar un perfil de seguridad actualizado del producto se considera que no será afectada por las mencionadas limitaciones.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

2.1.1. Antecedentes nacionales

Se estudió el perfil de seguridad del producto farmacéutico Neo BB en gotas orales pediátricas, para contribuir al uso racional del mismo, mediante un diseño de estudio de tipo observacional, prospectivo, analítico y descriptivo, empleando cuestionarios para captar información, se planteó determinar la frecuencia de reacciones adversas asociadas al consumo del producto, así mismo los factores predisponentes; en infantes dentro del rango de edad de uno a tres años, inscritos en distintos establecimientos farmacéuticos de Lima metropolitana entre febrero a Julio del 2019. Se notificaron siete reportes de casos individuales de los 186 pacientes inscritos, que incluían un total de siete sospechas de RAM no graves (3,76%) por otro lado para las RAM graves no hubo reporte de sospechas. Las sospechas de RAM se controlaron a través de la suspensión (n=4; 2,15 %), disminución de la dosis por día (n=1; 0,54 %) o continuando el tratamiento sin cambios (n=2; 1,08 %) y no se obtuvo un tratamiento específico para la RAM. En cuanto al perfil de seguridad del producto se mantiene según lo indicado en el inserto y no hay razones para actualizarlo, En el caso de beneficio riesgo se conserva sin modificaciones y favorable para al producto.(11)

Un estudio de farmacovigilancia activa en la universidad nacional de La Libertad (Trujillo) para postgrado en farmacia clínica, determinaron el perfil actualizado de seguridad del producto farmacéutico Irricer Plus tabletas recubiertas, siguiendo la normatividad vigente para los aspectos de farmacovigilancia la incidencia de la RAM fue en 139 pacientes consumidores del producto, se determinó diez reacciones adverbs asociado a medicamentos, que corresponde a una acumulada incidencia de 0.072 (IC 95%: 0.034 – 0.127), correspondiendo al sexo masculino un 70.0 %, con 50.8 años de edad promedio con 9,6 de desviación estándar, 71,9 Kg de peso promedio con 13,7 de desviación estándar y 167cm de talla promedio con 5.5. De desviación estándar. Se estimó una duración media de la RAM de 5,1 días, no se encontró diferencias entre los sexos. Respecto a lo distribuido por presión arterial (basal), talla, IMC, peso, sexo, no se han hallados diferencias significantes entre ambos grupos. Por último, se concluye que los reportes de seguridad de datos permanecen

según la indicación autorizada en el prospecto y no tiene razón para actualizarlo. Laboratorios Unidos S.A. seguirá vigilante ante alguna información relevante en relación a la seguridad que pueda surgir de todas las fuentes. (12)

Un estudio tuvo como objetivo determinar la relación existente entre los niveles de conocimiento y las actitudes respecto a la normatividad de actividades de farmacovigilancia para oficinas farmacéuticas deben tener. Se ha planteado este estudio de tipo descriptivo, correlacional, descriptivo, prospectivo y transversal; utilizando un cuestionario debidamente validado; se analizó una muestra de 102 farmacéuticos de boticas. Se evidencia, que el 78% (78) de los directores técnicos presentan un nivel de conocimiento medio, evidenciándose además los Directores Técnicos muestran 02 (dos) preponderadas actitudes negativas: para el letargo, entre los profesionales que se encuentran de acuerdo representan una frecuencia de 48% (48), mientras que los que afirman no estar seguro con dicha actitud son representados por el 27% (27) de profesionales, por otro lado los profesionales que muestran desconocimiento representa una frecuencia de 15% (15), y finalmente los profesionales que no están seguros representan el 53% (53); entre las actitudes negativas y nivel de conocimiento se encuentra un p-valor de 0.015 según la prueba de chi – cuadrado, por lo que entre ambas variables existe una relación. (13)

Para determinar las reacciones adversas asociadas al consumo de antimicrobianos en neonatos, un estudio tipo cualitativo, descriptivo. En el Hospital Regional Docente de Trujillo, se ha revisado 298 historias clínicas de neonatos mediante un muestreo aleatorio. se presentaron patologías con más frecuencia como: la sepsis neonatal: taquipnea transitoria 4.8%; neumonía con un 15.8% membrana hialina 17.1% y sepsis neonatal 62.3%. Además, se obtuvo signos y síntomas de patologías con mayor frecuencia: la bradicardia con 11.9%; la cianosis con 15.5%, la hipotonía con 19.0%, el distrés respiratorio con 53.6%, Las reacciones adversas que han producido los antimicrobianos con más porcentaje: ampicilina y gentamicina con 60.1. Los órganos en neonatos presentaron más reacciones adversas frecuentes: pulmón, dificultad respiratoria con 82.7%; para el corazón, la hipotensión con 43.7% y taquicardia con 56.3%.(14)

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal para determinar la efectividad de la implementación del servicio de Atención Farmacéutica en la gestión de las notificaciones de sospechas de RAM de pacientes de la Farmacia Institucional de la DIGEMID. Se usarán las fichas farmacoterapéuticas (44) del año 2013. Después de la

selección se analizó las notificaciones RAM. De 77 sospechas RAM notificadas, 26% correspondían al trastorno gastrointestinal. La carbamazepina con 6,7% presentó mayor porcentaje de RAM. Se obtuvieron resultados positivos sobre las notificaciones de las sospechas de RAM respecto a la implementación de la atención farmacéutica. (15)

2.1.2. Antecedentes internacionales

En un estudio practicado con la finalidad de implementar un sistema que evalué la farmacovigilancia activa con medicamentos trazadores, en Colombia mediante un estudio prospectivo de historias clínicas, entre setiembre a diciembre del 2015; empleando los medicamentos como clemastina, naloxona, hidroxicina, hidrocortisona y vitamina K; en pacientes hospitalizados, UCI y emergencia; se encontraron un total de 132 pacientes de los cuales 17 presentaron RAM (12,83 %); además, como trazador RAM se encontró a la vitamina K entre los medicamentos con 24% de mayor efectividad, consiguientemente se encuentra la hidroxicina con un 19% y finalmente la clemastina con 11% de efectividad. (16)

Evaluar el impacto de un sistema de farmacovigilancia activa, debido a la problemática de notificación inadecuada que genera daño en la salud pública; se comparó un servicio de medicina interna con un sistema de farmacovigilancia activo en el que un farmacéutico detectaba, monitorizaba y evitaba las RAM. Se incluyeron un total de 1.196 pacientes de los cuales 604 fueron hospitalizados en salas intervenidas, donde se notificaron 50 sospechas de RAM en 47 pacientes. En las salas no intervenidas, solo se notificaron espontáneamente tres RAM. Por lo tanto, el sistema de farmacovigilancia mejoró significativamente la detección y notificación de RAM con un índice de riesgo de 15,4 (intervalos de confianza del 95%: 4,8-49,1). El sesenta y seis por ciento de las RAM se clasificaron como graves. Los antimicrobianos fueron el grupo principal de medicamentos que causaron reacciones adversas en el 44% de los informes. El cuarenta y tres por ciento de las reacciones adversas fueron prevenibles y la estancia hospitalaria prolongó una media de ocho días. Un sistema de farmacovigilancia activa llevado a cabo por farmacéuticos mejora la detección de RAM y promueve su prevención. (17)

Con el objeto de determinar los probables resultados negativos que tengan asociación a la medicación por medio de la metodología de búsqueda activa de probables interacciones

medicamentosas en bases de datos de pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud. Se realizó una revisión sistemática de estadísticas de diversos medicamentos partiendo de la base de datos de dispensación de medicamentos a cuatro millones de pacientes en el país, los medicamentos fueron identificados por haber presentado interacciones de riesgo, dosis distintas a las que se recomienda o irregularidades en la dispensación. El 37% que representa a los pacientes que se administraron clopidogrel también recibieron tratamiento adyuvantemente con omeprazol, esta interacción ha causado la reducción de la efectividad del clopidogrel, por otro lado se obtuvo que el 29% que representa a los pacientes que se han administrado losartan recibían dosis altas sobre las que se recomienda. Los responsables en la EPS que atienden a los pacientes han sido informados de todos los casos. Se ha optimizado los recursos gracias a la farmacovigilancia activa, se ha prevenido eventos que potencialmente podrían causar morbilidad o incluso daños letales o determinar aquellos problemas que podrían causar el fracaso en el tratamiento. Se recomienda tener en cuenta esta estrategia como refuerzo para los programas de vigilancia de los medicamentos que se utilizan en el país. (18)

Utilizando un diseño tipo ensayo clínico controlado, prospectivo, transversal, descriptivo y comparativo, se evaluó a través de un estudio con 90 pacientes la eficacia analgésica posoperatoria de la combinación entre Paracetamol-clonixinato de lisina vs Paracetamol-diclofenaco, en pacientes que usan colecistectomía laparoscópica; a los pacientes se les administro anestesia general balanceada, a otros pacientes que les administró dosis de analgesia postquirúrgica, se dividió en 3 grupos, todos con el mismo esquema analgésico, con horario y seguimiento de 24 h, controlando así la eficacia analgésica a través de los índices de dolor con la escala EVA, el estado hemodinámico se fue evaluado por medio del registro de signos vitales (TA, FC, FR), los fármacos que se administraron presentaron efectos adversos y se recomendó administrar dosis de rescate del Tramadol. La escala de dolor disminuyo en todos los márgenes de tiempo postoperatorio, siendo el grupo 2 (Paracetamol 1gr IV más Clonixinato de Lisina 200mg IV), el más favorables ya que presento los menores índices de dolor con relación al grupo 1 (Paracetamol 1g IV más Diclofenaco 75mg IV), la administración dosis de rescate ha sido del 33% (Grupo2) y 43% (Grupo1), la presencia de efectos adversos fue del 23% en el grupo 1, 26% en el grupo 2 y 27% para el grupo 3 (Ketorolaco 30mg IV más Tramadol a 1mg/kg). La investigación demuestra, que la administración del Paracetamol más Clonixinato de Lisina, resulto más

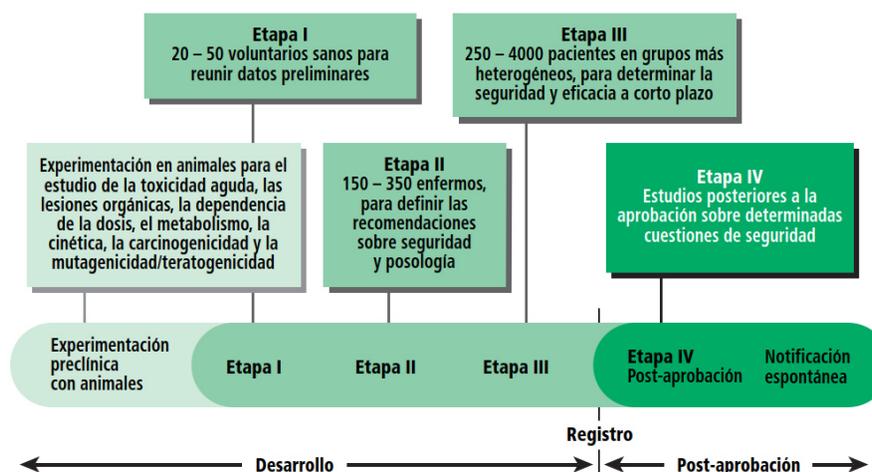
eficaz, que el paracetamol más Diclofenaco en el manejo de dolor postoperatorio de colecistectomía laparoscópica. (19)

Frecuentemente en la práctica odontológica a los pacientes se administra analgésicos para contrarrestar el dolor luego de proceder quirúrgicamente. A través de un estudio se comparó la eficacia analgésica, antiinflamatoria, control de trismus y tolerabilidad ante la extracción de un tercer molar mandibular impactado, se compararon las combinaciones de clonixinato de lisisna y diclofenaco vs ibuprofeno o ketorolaco. Se inició un estudio piloto, doble ciego de grupos paralelos y dosis múltiples. Se asignaron a los pacientes de forma aleatoria en tres grupos: Resultados: entre las 24 y 72 horas, grupo tratado con diclofenaco obtuvo alivio al dolor superior al grupo A (ibuprofeno, 600 mg oral) y B (diclofenaco, 250 mg + 50 mg oral) a las 72 horas. Solo el grupo B no requirió medicación con rescate, el 66% del grupo de ibuprofeno a las 48 horas y el grupo C (ketorolaco, 10 mg oral) al 16% requirieron medicación de rescate. La combinación de diclofenaco es superior en eficacia analgésica que el ibuprofeno y el ketorolaco en el tratamiento del dolor postoperatorio causado por la extracción del tercer molar mandibular impactado. (20)

2.2. Bases teóricas

A través del método científico se estudia la eficacia y seguridad de productos farmacéuticos durante su etapa de desarrollo clínico y su comercialización. (Ver figura 1).

Figura 1. Desarrollo clínico de los medicamentos



(*) Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos — La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos, octubre 2004, OMS (Ginebra) (1)

Por más que un producto farmacéutico tenga autorización de comercialización no significa que se conozca el perfil de seguridad. Los estudios clínicos son muy limitados en cuanto a los periodos de tiempo y extrapolación de resultados por tener una cantidad demasiado pequeña que dificulta detectar RAM poco frecuentes. Por otro lado, se excluyen por razones éticas a las embarazadas, niños, ancianos o pacientes con comorbilidades, sin embargo, no es descartable que durante la comercialización puedan recibir el medicamento, por razones clínicas. (1)

Tabla 1: Diferencias en la utilización de medicamentos durante las etapas de pre y postcomercialización

	Ensayos clínicos	Postcomercialización
Nº de pacientes expuestos al producto farmacéutico	Pequeño (en gral., la exposición total es < 5.000 pacientes)	Muy elevado
Duración de la exposición	Corto plazo	Largo plazo
Tipo de pacientes	Adultos; Niños (en casos específicos)	Adultos, niños, ancianos, embarazadas
Indicaciones	Definida	Definida, aunque con potencial uso fuera de indicación (<i>off-label</i>)
Enfermedades concomitantes	Ausentes o presencia de enfermedades de grado leve	Otras enfermedades concomitantes de cualquier grado de severidad
Posibilidad de interacciones	Limitada	Amplia, posible toma de múltiples medicamentos y/o automedicación
Posología	Estandarizada (según protocolo)	Variable
Cumplimiento terapéutico	Estricto control del cumplimiento en la toma del medicamento	No controlado

Debido a que los productos farmacéuticos no cuentan con toda la información sobre toxicidad por uso crónico, interacciones, RAM raras y cambios genéticos en la transmisión generacional, por tal motivo se debe vigilar de la seguridad de los medicamentos para identificar y gestionar riesgos importantes, además de proteger la salud pública y debe ejecutarse a lo largo del ciclo de vida. (1)

2.3.1. Farmacología de los componentes del producto farmacéutico

- **Diclofenaco sódico**

Tiene como ATC: M01AB05, Productos antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos, derivados del ácido acético y sustancias relacionadas.

Inhibe la biosíntesis de prostaglandinas. In vitro no suprime la biosíntesis de proteoglicanos en el cartílago. (21)

Mejora dolor en movimiento, dolor en reposo, tumefacción de las articulaciones, rigidez matinal. Como antiinflamatorio, reduce y alivia la tumefacción inflamatoria y el edema traumático. Proporciona un marcado efecto analgésico en los estados dolorosos no reumáticos de mediana gravedad y graves, también que calma los dolores en la dismenorrea primaria. (21)

La máxima concentración plasmática media de 1.5 microgramos/MI (5 $\mu\text{mol/l}$) se alcanza aproximadamente a las 02 horas.

Después de la administración la sustancia activa absorbida se mantiene intacta con o luego de una comida. A niños administrados con dosis equivalentes se ha observado que las concentraciones plasmáticas alcanzadas son casi iguales a las que se han obtenido en adultos. Luego de la administración repetida el perfil farmacocinético se mantiene inalterado. Siempre que se respeten los intervalos de dosis recomendadas no se produce acumulación. (21)

El diclofenaco es fijado en 99.7% a las proteínas plasmáticas; alcanza una concentración máxima a 2- 4 horas; la vida media es de 3-6 horas; la excreción con la orina es de 60 %; a través de la bilis el resto de metabolitos es eliminado con las heces; en madres lactantes se

ha encontrado niveles bajos de concentración de diclofenaco en la leche materna (100 ng/mL). (21)

El diclofenaco da diversos metabolitos fenólicos, gran parte de los metabolitos se convierten en conjugados glucurónidos. (21)

- **Paracetamol**

El paracetamol tiene como código ATC: N02BE01 y es parte del grupo farmacoterapéutico: otros analgésicos y antipiréticos, posee propiedades antipiréticas.

El paracetamol actúa a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), bloquea la generación del impulso nervioso en menor grado. Se considera que el paracetamol eleva el umbral del dolor bloqueando la síntesis de prostaglandinas, por medio del bloqueo de la ciclooxigenasa en el (SNC), exactamente la COX-3. Se sabe que el paracetamol no inhibe significativamente las ciclooxigenasas en el tejido periférico. Bloquea la transmisión de las señales nociceptivas a la medula espinal gracias a la estimulación de la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes.

El paracetamol por vía oral tiene una biodisponibilidad de 75 – 85%. La concentración plasmática máxima (CPM) se alcanza en función de la forma farmacéutica en un tiempo de 0,5 a 2 horas, se absorbe rápida y ampliamente. La CPM del paracetamol se alcanza aproximadamente a los 30 minutos. La unión es de 10% a proteínas plasmáticas. Fundamentalmente el paracetamol se metaboliza en el hígado entre 90-95% se elimina por la orina mayormente como un conjugado con el ácido glucurónico; se excreta de forma intacta y menos del 5%. El paracetamol tiene entre 1,5-3 horas de semivida de eliminación. (22)

Presentación:

DOLO-FARMEDIC FORTE se presenta en caja de cartón con 60 tabletas recubiertas. La composición de cada tableta es la siguiente:

Tabla 2: Composición del producto DOLO-FARMEDIC FORTE

Sustancia	Concentración
Diclofenaco sódico	50 mg
Paracetamol	500 mg
Excipientes	1 tableta Recubierta

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. Método de investigación

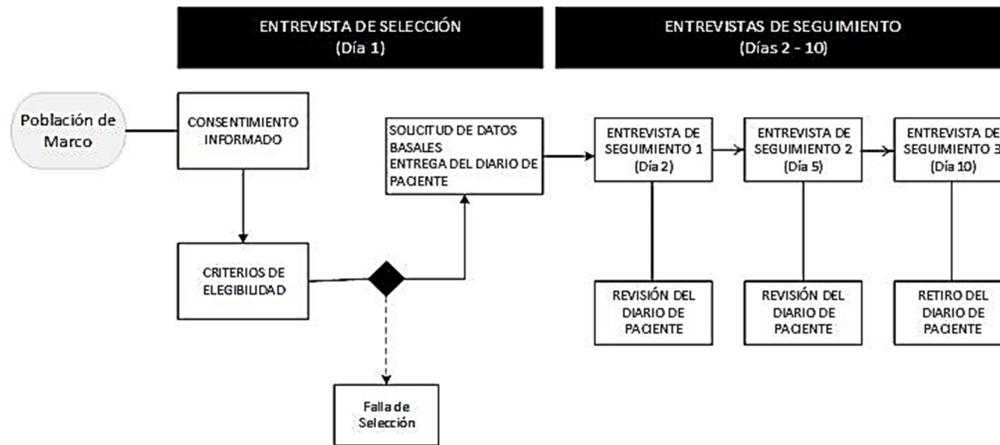
Este proyecto de investigación corresponde a un Plan de Farmacovigilancia Activa, según requerimiento normativo y características que solicita la autoridad reguladora de medicamentos, es de tipo observacional, prospectivo y analítico-descriptivo en el que se determinará las características del perfil de seguridad del producto DOLO-FARMEDIC Forte en Tableta Recubierta.

La muestra de pacientes incluirá a los consumidores (por adquisición personal o de terceros) del producto DOLO-FARMEDIC Forte en Tableta Recubierta en boticas debidamente autorizadas de la ciudad de Lima entre la etapa de este Plan de Fármaco-vigilancia Activa.

En el contexto del “uso real” del producto en este Plan de Farmacovigilancia Activa, se incluirán a los pacientes que reciban el producto por primera vez y a los que lo hayan recibido previamente, no habrá pacientes aleatorizados ni selección de grupo control.

El Plan de Farmacovigilancia Activa se desarrollará de acuerdo a 2 (dos) etapas continuas. Para que un paciente pase a la siguiente etapa tendrá que finalizar la anterior (ver siguiente figura).

Figura 2. Esquema de diseño del Plan de Farmacovigilancia Activa



Cuando se complete el número total (n) esperado de pacientes el reclutamiento finalizará el reclutamiento. La participación del paciente empezará cuando firme el consentimiento informado y terminará cuando haya sido dada la “Entrevista de Seguimiento N° 3”.

La etapa de recolección de datos terminará en la misma fecha en la que el último paciente haya realizado la última “Entrevista de Seguimiento N° 3”

Entre la etapa de inicio y término de reclutamiento de los pacientes y recolección de datos se estima de 04 a 06 meses aproximadamente.

3.2. Etapas del plan de farmacovigilancia activa

3.2.1 Entrevista de Selección

La “Entrevista de Selección” se dará en el primer día de la intervención del paciente en este estudio de Farmacovigilancia Activa y se dará inicio mediante la toma del debido consentimiento informado, ya culminado la toma del mismo, los criterios de elegibilidad serán confirmados por la tesista investigadora.

En esta etapa:

- Si el paciente cumple con los criterios de elegibilidad podrá seguir con su participación y la tesista investigadora tendrá que solicitar los datos basales como por ejemplo datos demográficos.

- Si el paciente no cumple con los criterios de elegibilidad será categorizado como “falla de selección” y culminará su participación.

3.2.2. Entrevistas de Seguimiento 1

La tesista investigadora durante esta etapa coordinara con el participante con el fin de realizar una entrevista en forma presencial en el segundo día participativo del programa. Aplicando la “Entrevista de Seguimiento 1” la tesista investigadora tendrá que revisar el “Diario del Paciente”, para verificar que se esté cumpliendo el tratamiento y también si el paciente ha presentado RAM a lo largo del tratamiento con DOLO-FARMEDIC Forte Tabletas Recubiertas.

Sobre esta etapa:

- En el caso que el participante presente una sospecha de RAM, la tesista investigadora llenara el “Formulario Electrónico de Reporte de RAM” (DIGEMID) con toda la información posible, además completara el formulario de titulares de registro sanitario. (23)
- Cuando el paciente no presente sospechas RAM. la tesista investigadora hará un registro en la página respectiva del CRF.

3.2.3. Entrevistas de Seguimiento 2

En esta etapa, en el quinto día de la participación del paciente en el programa la tesista investigadora coordinara con el paciente para realizar una entrevista presencial. Durante la “Entrevista de Seguimiento 2” la tesista investigadora realizara la verificación del cumplimiento del tratamiento y si el paciente muestra RAM y/o error de medicación lo largo de la terapia con DOLO-FARMEDIC Forte Tabletas Recubiertas

Sobre esta etapa:

- En el caso que el participante presente una sospecha de RAM, la tesista investigadora llenara el “Formulario Electrónico de Reporte de RAM” (DIGEMID) con toda la

información posible, además completara el formulario de titulares de registro sanitario. (23)

- cuando el paciente no presente sospechas RAM. la tesista investigadora hara un registro en la página respectiva del CRF

3.2.4. Entrevistas de Seguimiento 3

En esta etapa, en el décimo día de la participación del paciente en el programa la tesista investigadora coordinara con el paciente para realizar una entrevista presencial. Durante la “Entrevista de Seguimiento 2” la tesista investigadora realizara la verificación del cumplimiento del tratamiento y si el paciente muestra RAM y/o error de medicación lo largo de la terapia con DOLO-FARMEDIC Forte Tabletas Recubiertas

Sobre esta etapa:

- En el caso que el participante presente una sospecha de RAM, la tesista investigadora llenara el “Formulario Electrónico de Reporte de RAM” (DIGEMID) con toda la información posible, además completara el formulario de titulares de registro sanitario. (23)
- Cuando el paciente no presente sospechas RAM. la tesista investigadora hara un registro en la página respectiva del CRF

Se considerará que el paciente ha terminado su participación, una vez finalizada la “Entrevista de Seguimiento 3”.

3.3. Tamaño de muestra

Consideraremos la frecuencia de aparición de RAM asociadas al uso de medicamentos, además de la naturaleza de pacientes tipo ambulatorios y se asumirá para el cálculo de tamaño muestral una probabilidad a priori de generar una RAM del 10% (frecuencia de sospechas RAM muy frecuentes).

Método de cálculo: Para detectar una RAM con una probabilidad del 10% se ha definido a 71 pacientes, en el que se asume un nivel de significación (α) del 5%.

Aun así, el tamaño muestral final ha sido incrementado a **78 pacientes**, analizando una potencial disminución de seguimiento del 10%.

La fórmula para el cálculo del tamaño muestral, basado en el test para una proporción, la cual se utilizó el software Piface, versión 1.76., 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	0,10	Probabilidad estimada de sospecha de una RAM
q	0,90	1-p
d	0,07	Precisión (margen de error \pm 7,0 %)

3.4. Criterios de elegibilidad

3.4.1. Criterios de Inclusión

En el presente estudio los pacientes seleccionados para su participación deben cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión:

- Paciente de ambos sexos con edad mayor o igual a 18 años, que iniciará la terapia con DOLO-FARMEDIC Forte.
- Paciente que adquirió el producto DOLO-FARMEDIC Forte contra entrega de la correspondiente receta médica en la farmacia o botica.
- Aceptación del debido cumplimiento con los procedimientos por parte del paciente.

- Capacidad del paciente del entendimiento del consentimiento informado.
- Aceptación del paciente de forma libre por medio de la firma del consentimiento informado para iniciar su participación.

3.4.2. Criterios de exclusión

En el presente estudio los pacientes que presenten con al menos uno de los siguientes criterios no deberán ser incluidos

- Paciente con hipersensibilidad con algún componente DOLO-FARMEDIC Forte.
- Paciente con patología o condición que lo mantenga hospitalizado.
- Paciente con diagnóstico de esofagitis, gastritis, úlcera gástrica o duodenal.
- Paciente con insuficiencia hepática o renal.
- Pacientes embarazadas y/o estado de lactancia.

3.5. Estrategia de producción de datos

Ante la eventualidad de un paciente que no logre ser contactado durante la fase de seguimiento, la tesista investigadora realizará hasta 3 (tres) intentos de contacto diarios por las vías autorizadas (en diferentes momentos del día) y en hasta 3 (tres) días consecutivos. En caso de persistir la ausencia de respuesta por parte del paciente, se considerará al paciente como “perdida de seguimiento” y lo registrará en el eCRF.

3.5.1. Registro de los Procedimientos

Para cada uno de los procedimientos descritos, la tesista investigadora deberá ingresar lo observado en las páginas respectivas del CRF (encuesta del paciente) del paciente. La tesista investigadora tendrá que registrar los datos del caso en el “Formulario Electrónico de Reporte de RAM” según el procedimiento de notificación de sospechas RAM.

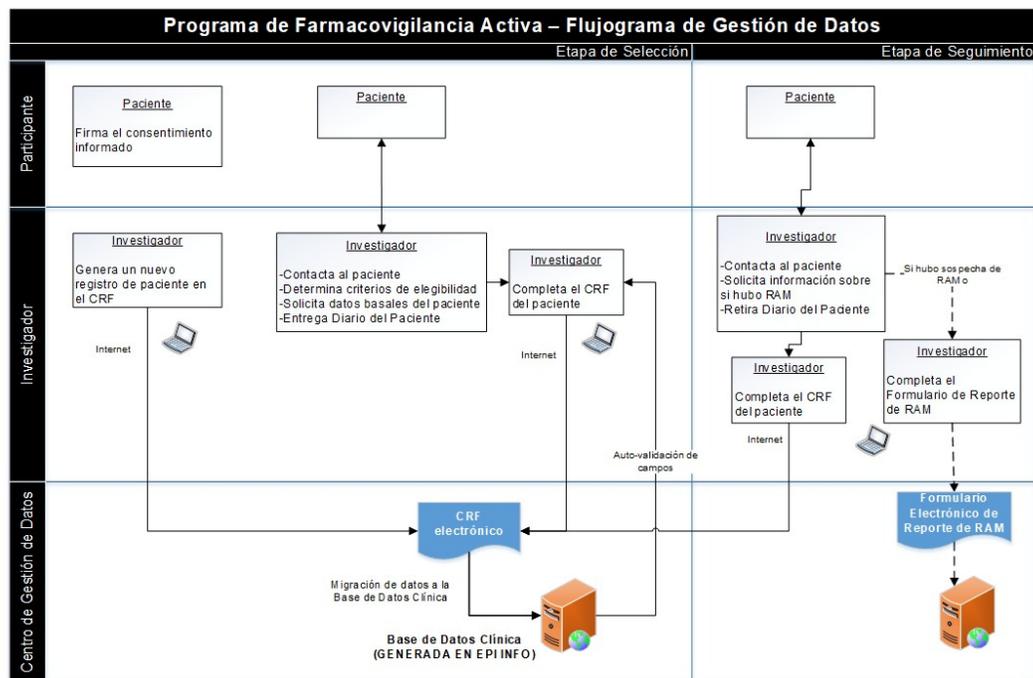
3.5.2. Análisis y procesamiento de los datos

- **Procesamiento de los Datos Clínicos**

Ingreso de Datos en el CRF

la tesista investigadora ingresará los datos recogidos a través de las encuestas o cuadernos de datos al sistema informático EPI INFO, preparado debidamente ya que es un sistema de base de datos validado, diseñado para la captura de información epidemiológica, que permite análisis, almacenamiento, y reporte electrónico de datos de estudios clínicos.

Figura 3. Flujograma de datos



Control de calidad de los datos:

Se tendrá en cuenta y de manera ética, el mantenimiento, gestión y procesamiento de datos, siendo la investigadora debidamente supervisada para esto.

Se empleará otras herramientas de investigación para la codificación de los términos médicos con el uso del diccionario MedDRA y la clasificación ATC de la OMS.

Procesamiento de las Reacciones Adversas (RAM)

Generación de un caso:

Al encontrarse un caso de sospecha de RAM, se procederá al procesamiento de la información respectivamente e incluso a un seguimiento hasta resolución de la misma, se empleará las consignaciones dadas por la autoridad, formulario de notificación de sospechas que para este caso será el de titulares de registro sanitario y para el análisis de causalidad el algoritmo de Karl y Lasagna modificado, determinando la gravedad de esta.

Así mismo se tendrá en cuenta la notificación de tipo expeditiva según los plazos de notificación de las sospechas de RAM, de acuerdo a la metodología aprobada por DIGEMID.
(24)

3.6. Estrategias de análisis de datos.

3.6.1. Análisis estadístico

Para este Plan de Farmacovigilancia Activa los análisis serán de naturaleza exploratoria y descriptiva. Así mismo, se usarán test estadísticos para otorgar un marco general de visualización y análisis de los resultados, pero no se hará una inferencia estadística formal. Se considerará un nivel de significación (α) del 5% y una potencia ($1-\beta$) del 80% en todas las pruebas. Los análisis serán ejecutados utilizando el software SPSS versión 25.

Los datos serán resumidos de la siguiente manera:

- **estadísticos descriptivos:** para las variables cuantitativas se tendrán en cuenta las medidas de tendencia central y de dispersión (media y desviación estándar, mediana y rango Intercuartil) y para las variables cualitativas frecuencias y porcentajes.
- **gráficos:** para variables continuas se usarán histogramas y gráficos de cajas (*box-plot*) y para variables cualitativas se usarán gráficos de sectores.

Análisis de seguridad:

- Incidencia acumulada de RAM (total).

Las tasas de incidencia serán calculadas con intervalos de confianza del 95%.

Se considerará nivel de significación (α) del 5% y una potencia ($1-\beta$) del 80% para todos los test estadísticos a aplicar.

Se realizará una tabla para comparar y describir las variables relevantes en cada grupo de pacientes, al término del estudio.

3.6.2. Variables

A continuación, las variables de respuesta corresponden a las valoraciones principales de seguridad que se analizarán en el presente Plan de Farmacovigilancia Activa.

- Desarrollo de reacción adversa (RAM)

Las variables independientes se aplicarán para el análisis de factores predisponentes de RAM:

- Edad
- Sexo
- Peso / Índice de masa corporal (IMC)
- Otras enfermedades
- Uso de otros medicamentos (durante los últimos 3 meses)
- Motivo de uso de la medicación

Operacionalización de variables:

Tabla 3: Operacionalización de las variables relevantes

Dimensión / Variable	Indicador	Categorías	Criterios de medición de las categorías	Tipo	Escala de Medición
<i>Dimensión: Paciente (Características antropométricas)</i>					
Edad	Media (y desviación estándar) de la edad en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	Edad del paciente	Edad del paciente (en años)	Cuantitativa	Razón
Sexo	Número (y %) de pacientes por sexo en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	Masculino; Femenino	Masculino; Femenino	Cualitativa	Nominal
Peso	Número (y %) de pacientes por sexo en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	Peso del paciente en Kg	Peso del paciente en Kg	Cuantitativa	Razón
Talla	Número (y %) de pacientes por sexo en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	Talla del paciente en cm	Talla del paciente en cm	Cuantitativa	Razón
IMC	Media (y desviación estándar) del IMC en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	IMC del paciente (en kg/m ²)	-Bajo peso: < 18.5 -Peso normal: 18.5-24.9 -Sobrepeso: 25-29.9 -Obesidad: ≥ 30	Cuantitativa	Razón
<i>Dimensión: Medicamento (Características de consumo)</i>					
Motivo de uso o consumo	Número (y %) de pacientes según categoría	Motivo de uso o consumo	<input type="checkbox"/> Prescripción Médica <input type="checkbox"/> Recomendación Farmacéutica <input type="checkbox"/> Recomendación Técnico-farmacéutica <input type="checkbox"/> Recomendación de otro tipo (familia, amistades, etc.)	Cualitativa	Nominal
Patología que señala el inserto o Ficha Técnica	Número (y %) de pacientes según categoría	MedDRA PT de la indicación	<input type="checkbox"/> Patología indicada <input type="checkbox"/> Otra Patología no indicada (uso off-label): _____	Cualitativa	Nominal
Otras enfermedades	Número (y %) de enfermedades preexistentes en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	MedDRA PT de la enfermedad	MedDRA PT de la enfermedad	Cualitativa	Nominal

Dimensión / Variable	Indicador	Categorías	Criterios de medición de las categorías	Tipo	Escala de Medición
Uso de otros medicamentos	Número (y %) y tipo de medicamentos recibidos en los últimos 3 meses en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	ATC del medicamento	Código ATC del medicamento	Cualitativa	Nominal
<i>Variable dependiente: Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento</i>					
**Desarrollo de RAM	-Incidencia acumulada de RAM (total) -Incidencia de RAM graves y no graves -Incidencia de RAM según MedDRA PT y sistema, órgano y clase -Incidencia de RAM que lleven a discontinuar el medicamento	Grave No grave	-Grave: la RAM cumple con, al menos, 1 criterio de gravedad ** -No grave: la RAM no cumple con ningún criterio de gravedad	Cualitativa	Nominal
**Imputación de causalidad de la RAM	Puntaje total obtenido por RAM **	Definida; Probable; Posible; Condicional; Improbable	-Definida: ≥ 8 ; -Probable: 6 a 7; -Posible: 4 a 5; -Condicional: 1 a 3; -Improbable: ≤ 0	Cualitativa	Ordinal

3.7. Aspectos éticos

3.7.1. Sobre discriminación de los Participantes:

El presente proyecto de investigación tendrá una orientación a una entrevista de individuos (con edad mayor o igual a 18 años) tratados con medicamentos durante el proceso de comercialización, por lo mismo los pacientes reclutados estarán dentro del rango etario mencionado, sin distinción racial, nivel socio-económico ni educacional ya sea personal o por su entorno familiar. Este estudio se va a conducir según los principios presentados en la Declaración de Helsinki y en la Guía de Buenas Prácticas Clínicas (ICH E6).

3.7.2. Beneficios:

Se pretende que el presente proyecto de investigación mejore el conocimiento respecto a los perfiles de seguridad de los distintos productos farmacéuticos que se usan por diversas

situaciones, así mismo dar una contribución al uso racional del medicamento y al mejor cuidado de la salud pública.

De presentarse nueva información relacionada a la seguridad identificada como un resultado del presente estudio, se tomarán las respectivas acciones regulatorias concernientes por parte de la tesista investigadora en coordinación con el asesor (por ejemplo, actualizar el inserto del producto)

3.7.3. Daños Potenciales:

El presente estudio consiste en entrevista telefónica y recolección de datos, por lo tanto, no se considera algún daño potencial a los participantes. Por su parte, el tesista investigador asegurará la comunicación debida de avances o informe final a través de los formatos propios para esta actividad al CIEI de INMENSA, así como a la Autoridad Nacional de Medicamentos.

3.7.4. Consentimiento Informado

Se realizará la toma del consentimiento informado cumpliendo con los lineamientos de las normas vigentes. DS N° 021-2017-SA (Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú), R.J. N° 157-2010-J-OPE/INS (Directiva para la presentación, aprobación, ejecución, seguimiento y finalización de proyectos de investigación observacional), Resolución N° 119-2020-R-UPNW (Esquema de proyecto, informe final y guía de elaboración de tesis con enfoque cualitativo). La responsable del consentimiento informado por parte de los pacientes es la tesista investigadora, mismo será remitido mediante una declaración escrita estándar, redactada con lenguaje no técnico. Antes de que el paciente coloque su respectiva firma en el formulario se debe tener en cuenta la explicación de todos los aspectos pertinentes al consentimiento informado. Se debe informar a cada uno de los pacientes que su participación es voluntaria, que también puede retirarse en el momento que él participante lo considere necesario sin algún perjuicio.

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1. Resultados

Cada paciente ha dado su consentimiento informado por escrito antes de realizar las evaluaciones previstas en el protocolo. Se ha obtenido un consentimiento informado por escrito, debidamente ejecutado, en conformidad con la Declaración de Helsinki, ICH GCP y las regulaciones locales, antes de ingresar al paciente en el estudio. Tras la firma, el investigador le ha proporcionado una copia del consentimiento informado firmado a cada paciente y debía mantener una copia en el expediente del paciente.

Como en cualquier estudio observacional, los pacientes han sido manejados por la práctica clínica local. La recomendación y/o prescripción de DOLO-FARMEDIC Forte Tabletas Recubiertas, así como también la elección de cualquier otro tratamiento médico, farmacológico fue únicamente a discreción del médico tratante. Esto significa que no han existido riesgos adicionales para los pacientes al ser seleccionados para este estudio. No se han requerido procedimientos médicos adicionales, por encima de los que el paciente recibiría si no fuese seleccionado.

Un total de 78 pacientes fueron agregados. El total de los pacientes designados cumplieron con los criterios de selección, en consecuencia, la selección no fallo.

Durante el periodo que se estableció en el protocolo se logró un seguimiento total de todos los pacientes seleccionados, por lo tanto, no hubo pérdida de seguimiento ni tampoco discontinuación de pacientes por falta de adherencia a los procedimientos del protocolo.

Las principales características antropométricas y demográficas de la muestra son detalladas a continuación. Se visualiza predominantemente participantes de sexo femenino y una moderada asimetría positiva respecto a la distribución de la edad, peso y talla de los participantes (en forma general y en ambos sexos). Se ha observado diferencias estadísticas de forma significativa entre ambos sexos en cuanto a la edad peso y talla (mayormente en el sexo masculino) (tabla 09 y 10)

Tabla 4: Características demográficas de la muestra

Característica	Descriptivo (N=78)
Edad (años), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	41,74 (16,79) 41,50 (28,25) 18 – 80 (62) 37,96 – 45,53
Sexo, n (%) femenino masculino	48 (61,5) 30 (39,5)
Peso (kg), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	67,35 (11,9) 67,0 (19,0) 48 – 101 (53) 64,66 – 70,03
Talla (cm), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	159,59 (10,18) 157,0 (12,0) 140 – 200 (60) 157,30 – 161,88
Índice de masa corporal (kg/m ²), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	26,42 (3,89) 26,5 (5,6) 17,5 – 37,8 (20,3) 25,54 – 27,29

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

Tabla 5: Características demográficas de la muestra (según el sexo)

Característica	Descriptivo		p-valor
	Femenino (N=48)	Masculino (N=30)	
Edad (años), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	40,48 (17,4) 39,0 (31,0) 18 – 80 (62) 35,4 – 45,5	43,77 (15,9) 43,5 (20,25) 20 – 80 (60) 37,8 – 49,7	0,021
Peso (kg), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	63,0 (10,1) 64,0 (18,5) 48 – 85 (37) 60,1 – 65,9	74,3 (11,5) 76,0 (15,0) 50 – 101 (51) 70,0 – 78,6	0,022
Talla (cm), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	154,2 (4,3) 155 (5,8) 145 – 162 (17) 152,9 – 155,4	168,3 (10,9) 169,5 (15,0) 140 – 200 (60) 164,2 – 172,3	< 0,0001
Índice de masa corporal (kg/m ²), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	26,5 (4,2) 26,3 (5,6) 20,1 – 37,8 (17,7) 25,3 – 27,7	26,3 (3,45) 27,0 (5,3) 17,5 – 31,1 (13,6) 25,0 – 27,5	0,20

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

Figura 4. Distribución del sexo de los pacientes

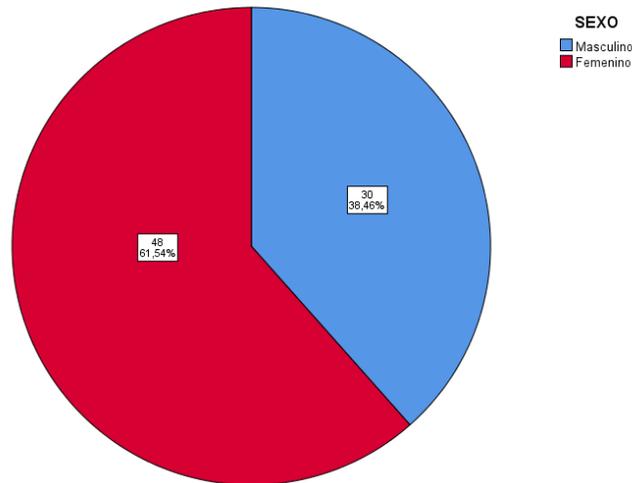
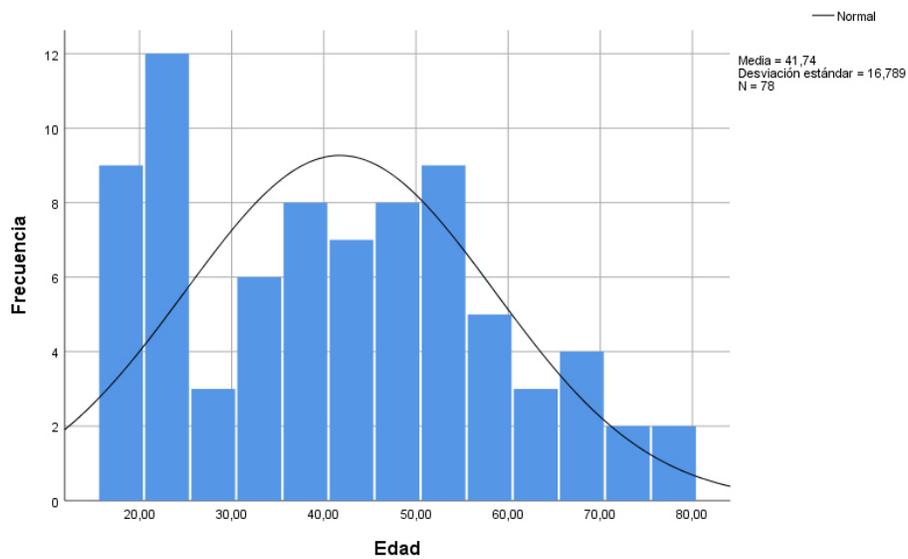


Figura 5. Distribución muestral de la edad.



Respecto a la indicación de uso, el producto DOLO-FARMEDIC Forte Tabletas Recubiertas no ha reportado tener un uso *off-label*. A continuación, se describen las recomendaciones de uso reportadas para DOLO-FARMEDIC Forte Tabletas Recubiertas:

Tabla 6: Recomendaciones de uso reportadas (en orden descendente)

Indicación (MedDRA PT)	Frecuencia	%
Torticolis	46	59.0
Lumbalgia	24	30.8
Dorsopatía	8	10.3

De los pacientes seleccionados el 56,4% (n=44) reporto, como mínimo, desde un punto de vista médico una condición médica concurrente relevante o una enfermedad.

Tabla 7: Enfermedades concurrentes reportadas (en orden descendente)

Enfermedad / Condición médica (MedDRA PT)	Frecuencia	% (*)
Artritis	15	19.2
Hipertensión	5	6.4
Osteoporosis	4	5.1
Artrosis	3	3.8
Hipercolesterolemia	3	3.8
ACV	1	1.3
Afasia	1	1.3
Asma	1	1.3
Cirrosis hepática	1	1.3
Cirugía prostática	1	1.3
Diabetes	1	1.3
Dolor muscular	1	1.3
Epilepsia	1	1.3
Gastritis	1	1.3
Hemiparesia	1	1.3
HTA	1	1.3
Osteomalacia	1	1.3
Ovario poliquístico	1	1.3
Quiste ovárico	1	1.3

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

De los pacientes el 15,4% (n=12) reportó la existencia, como mínimo de un antecedente familiar de relevancia. A continuación, en la tabla se dan detalles de los antecedentes médicos familiares que se han reportado.

Antecedente familiar (MedDRA PT)	Frecuencia	% (*)
Hipertensión	7	9.0
Diabetes mellitus	2	2.6
Cáncer de colon	1	1.3
Hipercolesterolemia	1	1.3
Osteoartritis	1	1.3

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

Tabla 8: Antecedentes médicos familiares de relevancia (en orden descendente)

Se observó que aproximadamente la cuarta parte de los pacientes, es decir 22,8% (n=18) fueron administrados con otro medicamento de forma concurrente o durante los últimos tres meses antes de iniciar la terapia con DOLO-FARMEDIC Forte Tabletas Recubiertas.

Se han reportado con mayor frecuencia los antiinflamatorios no esteroideos (38,5%).

A continuación, se detalla en la tabla la cantidad (número total) de medicamentos administrados por los pacientes seleccionados, conforme a la clase terapéutica:

Medicamentos según Subgrupo terapéutico (ATC)	Frecuencia	% (*)
Diclofenaco	10	12.7
Paracetamol	10	12.7
Naproxeno	6	7.6
Celecoxib	5	6.3
Ibuprofeno	4	5.1
Fenilefrina, combinaciones	3	3.8
Atorvastatina	2	2.5
Meloxicam, combinaciones	2	2.5
Orfenadrina, combinaciones	2	2.5
Valsartán	2	2.5
Ácido acetilsalicílico	1	1.3
Ambroxol	1	1.3
Calcio, combinaciones con Vitamina D y/u otros medicamentos	1	1.3
Ciproterona - Etinilestradiol	1	1.3
Citicolina	1	1.3
Dexametasona	1	1.3
Diclofenac, combinaciones	1	1.3
Fenoximetilpenicilina	1	1.3
Losartan	1	1.3
Meloxicam	1	1.3
Omeprazol	1	1.3
Paracetamol, combinaciones excl. psicolépticos	1	1.3
Vitamina D y análogos	1	1.3
Vitaminas con minerales	1	1.3

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

Tabla

9: Medicamentos concurrentes o recibidos en los últimos 3 meses según subgrupo terapéutico (en orden descendente)

Del total de los pacientes reclutados (n=78, 100,0%) se administraron el producto DOLO-FARMEDIC Forte sin tener receta médica. En cuanto a dosis por día con más frecuencia fue de 2 tabletas por día y durante 1 a 5 días.

El 15,4 % de los pacientes (12) reportaron haber consumido previamente al producto.

Tabla 10: Patrones de uso de DOLO-FARMEDIC Forte Tabletas Recubiertas

Patrones de Uso	Frecuencia	% (*)
Razón de consumo del producto:		
Prescripción médica	0	0
Recomendación Farmacéutica	66	84,6 %
Automedicación	12	15,4 %
Cantidad de tomas diarias,		
1 tableta	24	30,8 %
2 tabletas	52	66,7 %
3 tabletas	2	2,5 %
Duración de tratamiento indicado (recomendado),		
7 días	1	1,2 %
6 días	13	16,7 %
Otro (entre 1 y 5 días)	64	82,1 %
Uso previo de DOLO-FARMEDIC Forte Tabletas Recubiertas	12	15,4 %

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

A lo largo del estudio de los pacientes seleccionados, se notificaron siete reportes de caso individual que incluían ocho sospechas RAM no serias (graves). No se han reportado sospechas RAM serias en la presente investigación. En su totalidad las sospechas RAM notificadas pertenecen a reacciones descritas en el inserto del producto DOLO-FARMEDIC Forte Tabletas Recubiertas.

En la siguiente tabla se detalla la incidencia acumulada de sospechas RAM:

Tabla 11: Estimación de incidencia acumulada de RAM

Estimador del parámetro	Incidencia acumulada	IC 95%	Frecuencia (*)
Incidencia acumulada de RAM (total)	0,1026	0,0337 – 0,1714	Frecuente
Incidencia acumulada de RAM no graves	0,1026	0,0337 – 0,1714	Frecuente
Incidencia acumulada de RAM graves (serias)	0,0	N/A	No clasificable
Incidencia acumulada de RAM según MedDRA PT			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (**)	0,0128	0,0042 – 0,0213	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	0,0513	0,0168 – 0,0852	Frecuentes
Trastornos del Sistema Nervioso	0,0385	0,0126 – 0,0639	Frecuentes
Incidencia acumulada de RAM según MedDRA SOC (Sistema – Órgano – Clase)			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	0,0128	0,0042 – 0,0213	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	0,0513	0,0168 – 0,0852	Frecuentes
Trastornos del Sistema Nervioso	0,0385	0,0126 – 0,0639	Frecuentes
Incidencia acumulada de RAM que lleven a la discontinuación del medicamento	0,0	N/A	N/A

*Frecuencia de RAM, según clasificación de CIOMS: ^[4]

- *Muy frecuente:* Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. Se expresa como $\geq 1/10$
- *Frecuente:* Se producen con una frecuencia mayor o igual que 1/100 pero menor que 1/10. Se expresa como $1/100$ y $<1/10$
- *Infrecuente:* Se producen con una frecuencia mayor o igual que 1/1000 pero menor que 1/100. Se expresa como $1/1000$ y $<1/100$
- *Rara:* Se producen con una frecuencia mayor o igual que 1/10000 pero menor que 1/1000. Se expresa como $1/10000$ y $<1/1000$
- *Muy rara:* Se producen con una frecuencia menor que 1/10000. Se expresa como $<1/10000$

**Se agruparon ambos términos MedDRA PT debido a que refieren a un mismo concepto médico

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			
DFM-001	Nauseas	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Leve
DFM-016	Dolor	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Leve
DFM-029	Mareo	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Leve
DFM-035	Somnolencia	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Leve
DFM-046	Dispepsia	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Leve
DFM-056	Diarrea	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Leve
DFM-057	Gastritis	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Leve
DFM-078	Cefalea	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Leve

*La relación causal fue imputada según el algoritmo de causalidad autorizado por DIGEMID ^[2]

implementar seguimiento farmacoterapéutico a nivel de boticas y farmacias, así la suma de los análisis variados de consumos de productos farmacéuticos al ser informados por estos a la autoridad sumarian un todo, para conocer realmente el impacto real del consumo de medicamentos en nuestro país.

No obstante, siendo el principal objetivo del presente estudio determinar la incidencia de RAM producidas por el consumo del producto farmacéutico DOLO-FARMADIC Forte Tabletas Recubiertas, se obtuvo una incidencia acumulada de 10,26 % de RAM, cuyas características y circunstancias de manifestación se detallan en los diferentes cuadros con resultados de fuente primaria.

Frente a las referencias tomadas en cuenta, este valor difiere con Fayad (2019) que encontró una incidencia de 3,76 %, pero merece indicar que en este estudio se hizo seguimiento a 186 pacientes consumidores del producto Neo BB gotas pediátricas, difiriendo tanto en población como en tamaño muestral, por otro lado con Castillo (2017) realizó un estudio siguiendo en el consumo de Irricer Plus Tabletas Recubiertas a 139 pacientes encontrando una incidencia de RAM del 7,20 %; ambos en Lima metropolitana y con seguimiento al igual que el nuestro a la actualidad.

La media de edad para los pacientes enrolados en el estudio de Castillo (2017) es de 50,8 años con una desviación estándar de 9,6; nosotros en el presente estudio encontramos una media de 41,74 años con una desviación estándar de 16,79; demostrando esto lo anteriormente establecido, toda vez que la naturaleza de mi estudio provee resultados de carácter primario al no haberse realizado otro sobre el producto y ámbito igual.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

El presente estudio, de tipo observacional, prospectivo, descriptivo y analítico; se obtuvo resultados de primera fuente en la determinación de la incidencia de reacciones adversas que se producen en pacientes consumidores del producto DOLO-FARMEDIC Forte Tabletas Recubiertas, respetando las normas nacionales e internacionales y aspectos éticos que involucran este tipo de estudio clínico dentro de la fase IV de investigación y desarrollo de medicamentos.

Se obtuvo una incidencia de 10,26 % (IC_{95%} de 3,37 – 17,14), valor que hace prevalecer la frecuencia de manifestación de RAM según CIOMS.

Las características que presentaron los pacientes del estudio fue que presentaron una edad promedio de 41,74 años, el 61,5 % (n=48) de estos pacientes corresponden al sexo femenino, el promedio de peso fue de 67,35 Kg con una talla en promedio de 159,59 cm; para corresponder un IMC dentro de parámetros fisiológicos medios normales de 26,42 con una desviación estándar de 3,89.

Las principales características de consumo del medicamento por los pacientes del estudio se resumen; en la principal indicación terapéutica de este producto farmacéutico radica el torticolis con un 59,0 % (n=46), seguido de lumbalgias 30,8 % (n=24) principalmente. El producto no es prescrito por médicos, su uso se centra en la recomendación farmacéutica y la automedicación siendo del 84,6 % (n=66) y 15,4 % (n=12) respectivamente. El tomar 2 tabletas al día de este producto es la forma más frecuente de la posología, observándose en el 66,7 % (n=52) y entre 1 a 5 días el periodo de tiempo de uso del producto farmacéutico con un 82,1 % (n=64). Se destaca que el 15,4 % (n=12) de pacientes se automedica por conocimiento previo del producto.

De los pacientes reclutados el 56,4% (n=44) ha reportado, como mínimo, condición médica concurrente relevante desde una opinión médica o una enfermedad, entre las que resalta la artritis con 19,2 % (n=15), hipertensión arterial con 6,4 % (n=5), osteoporosis 5,1 % (n=4) como patologías concurrentes más significativas en los pacientes. Además estos pacientes

por sus antecedentes familiares tienen predisposición a las enfermedades para hipertensión 9,0 % (n=7), diabetes mellitus 2,6 % (n=2) principalmente.

En aproximadamente la cuarta parte de los pacientes, es decir 22,8% (n=18) fueron administrados con otro fármaco de manera concurrente o dentro de los últimos tres meses antes del inicio de la terapia con DOLO-FARMEDIC Forte Tabletas Recubiertas. Se ha observado que los antiinflamatorios no esteroides, en suma total han sido reportados con mayor frecuencia 38,5% (n=30), paracetamol 12,7 % (n=10), fenilefrina y asociaciones 3,8 (n=3) como condiciones de terapia concomitante más significativa del estudio.

En el presente estudio los reportes de sospechas RAM se corresponden, a su naturaleza tanto como a su severidad, con las que se encuentran listadas en el inserto en vigencia del producto. De la misma forma respecto a los distintos patrones de uso observados no se identificaron problemas de seguridad. Respecto a los datos de seguridad que se han reportado y se han discutido en el presente informe se mantiene de acuerdo con la descripción debidamente autorizada en el inserto por lo tanto no se proveen razones para su actualización.

5.2. Recomendaciones

- Se debe establecer una normatividad hacia los estudios de tipo postautorización, toda vez que estos proveen información de primera fuente para lo que corresponde el análisis beneficio riesgo de los productos farmacéuticos.
- El sistema universitario a través de las facultades de farmacia y bioquímica debe mostrar un papel activo en lo que corresponde a evaluación de la eficacia, efectividad y seguridad de los medicamentos.
- El sistema universitario debe formar parte de los integrantes del Sistema nacional de Farmacovigilancia.
- Los alumnos de ciencias de la salud, deben participar activamente en los pasos de la gestión de farmacovigilancia para contribuir a la salud pública peruana.

- La escuela de farmacia de la Universidad Wiener debe formar un Centro de investigación clínica conjuntamente con la escuela de medicina y otras ciencias de la salud, a fin de aportar a los estudios en sus diferentes modalidades de la aplicación clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspect políticas la OMS sobre Medicam [Internet]. 2004;(9):6. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>
2. PHARMA P. Pro Pharma Research Organization - Historia de la farmacovigilancia [Internet]. Web - Organización de Investigación PRO PHARMA. 2021 [cited 2021 Aug 19]. Available from: <https://www.propharmaresearch.com/es/difusion/33-historia-de-la-farmacovigilancia>
3. Organización Mundial de La Salud. INDICADORES DE FARMACOVIGILANCIA: UN MANUAL PRÁCTICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS SISTEMAS DE FARMACOVIGILANCIA [Internet]. Ginebra: OMS; 2019. 87 p. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Farmacovigilancia/Indicadores/indicadores_2014.pdf
4. Edwards IR. A New Erice Report Considering the Safety of Medicines in the 21st Century. Drug Saf. 2017;40(10):845–9.
5. Organización Mundial de la Salud. Cómo investigar el uso de medicamentos por parte de los consumidores. Suiza; 2004. 105 p.
6. Congreso de la República del Perú. Ley de los Productos Farmaceuticos Dispositivos Medicos y Productos Sanitarios [Internet]. Diario Oficial “El Peruano”, 26 de Julio Lima, Perú; 2009 p. 12. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Ley29459.pdf>
7. OMS. VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD de los MEDICAMENTOS - Sistema de notificación para el público en general. Francia; 2012.
8. Dongo V. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública [Internet]. Vol. 26, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. Instituto Nacional de Salud; 2009 [cited 2020 Mar 17]. 517–529 p. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342009000400014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. Drogueria Farmedic. DOLO-FARMEDIC FORTE TABLETA RECUBIERTA de

- Perú [Internet]. [cited 2021 Jan 26]. Available from: https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-dolo-farmedic+forte-peru-m01ab55+p5-1425298-pe_1
10. Presidencia del Consejo de Ministros. D.S. 016-2013-SA: Modifican artículos del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios [Internet]. Perú: Normas Legales del 24.12.2013 CONSIDERANDO; 2013 p. 1–4. Available from: <https://www.inacal.gob.pe/repositorioaps/data/1/1/5/jer/mlegal/files/LEY-30224.pdf>
 11. Fayad S. Farmacovigilancia Activa Del Producto Farmacéutico Neo Bb® Solución Gotas Pediátricas En Establecimientos Farmaceuticos De Lima Metropolitana, 2019. 2019.
 12. Castillo P. FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO IRRICER® PLUS (Nimodipino + Citicolina) TABLETAS RECUBIERTAS, LIMA METROPOLITANA. Biblioteca Digital - Dirección de Sistemas de Informática y Comunicación Aspectos. 2017.
 13. Corrales C, Moran F. Relación entre el nivel de conocimiento y las actitudes sobre las actividades de farmacovigilancia que tienen los directores técnicos de las oficinas farmacéuticas del distrito de Comas-2017 [Internet]. Repositorio de Tesis Universidad Wiener. Norbert Wiener; 2018. Available from: www.uwiener.edu.pe
 14. Salas K, Carranza C. REACCIONES ADVERSAS A LOS ANTIMICROBIANOS , EN NEONATOS HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO. UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO FACULTAD; 2019.
 15. Mejía-Acosta N, Alvarez-Risco A, Solís-Tarazona Z, Matos-Valerio E, Zegarra-Arellano E, Del-Aguila-Arcenales S. Reacciones Adversas a Medicamentos reportadas como resultado de la implementación de Atención Farmacéutica en la Farmacia Institucional DIGEMID - Ministerio de Salud de Perú. Pharm Care Espana. 2016;18(2):67–74.
 16. Martinez E, Gonzalez I. FARMACOVIGILANCIA ACTIVA A TRAVÉS DE MEDICAMENTOS TRAZADORES EN UNA CLÍNICA DE III NIVEL DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ D.C. UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y

AMBIENTALES - U.D.C.A.; 2016.

17. Sánchez I, Amador C, Plaza JC, Correa G, Amador Carrasco RA. Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. *Rev Med Chil.* 2014;142(8):998–1005.
18. Machado-Alba JE, Giraldo-Giraldo C, Moncada-Escobar JC. Farmacovigilancia activa en pacientes afiliados al sistema general de seguridad social en salud. *Rev Salud Pública.* 2010;12(4):580–8.
19. Solano A. Eficacia analgésica en Colectomía laparoscópica usando Combinación de Paracetamol-Diclofenaco vs Paracetamol-Clonixinato de Lisina en el hospital general de Atizapán durante el periodo enero a diciembre del 2013. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO; 2013.
20. Pérez J, Pozos A de J, Martínez R, Torres I, Aguilera G, Gómez M. Eficacia analgésica de la combinación de clonixinato de lisina y diclofenaco versus ibuprofeno o ketorolaco después de la extracción del tercer molar mandibular impactado. Estudio piloto. *Rev ADM.* 2013;70(3):126–33.
21. Novartis Farmacéutica. Voltaren (diclofenaco sódico 50 mg) comprimidos gastroresistentes [Internet]. AEMPS. España; 2019. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=s1018-130x2003000100001&script=sci_arttext%0Ahttps://www.healthline.com/health/chronic-kidney-failure
22. GlaxoSmithKline. Termalgin (Paracetamol 500 mg) comprimidos. Vol. 23, AEMPS. 2019.
23. DIGEMID. Formato RAM Titulares RS DIGEMID [Internet]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Farmacovigilancia/Formatos/Formato_TitularesRSCerRS.pdf
24. Dirección General de Medicamentos insumos y Drogas - MINSA. Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM. 2000;1–3.
25. OMS. Manual de vigilancia STEPS de la OMS. 2009.

LISTADO DE ANEXOS

1. CARTA DE APROBACIÓN DE COMITÉ DE ÉTICA
2. EVALUACIÓN DE VALIDEZ DE INSTRUMENTO POR JUICIO DE EXPERTOS
3. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PACIENTES
4. CRF DE SELECCIÓN Y SEGUIMIENTO

Lima, 01 de Febrero 2019

INM-CIEI-0035-2019

Doctor
Pedro Felix Castillo Soto
Investigador Principal
Estudio Dolo-Farmedic Forte
Presente.-

Referencia: Carta s/n de fecha 19 de diciembre del 2018 de Pharm & Bioch, solicita revisión y aprobación del estudio **Dolo-Farmedic Forte** tabletas recubiertas 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:

- Protocolo "Plan de Farmacovigilancia activa para el producto farmacéutico Dolo-Farmedic Forte tabletas recubiertas en la ciudad de Lima Metropolitana", versión 2.00, 15/12/2018
- Formulario de Consentimiento Informado, 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 Reacciones Adversas, 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°0026-2019 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°0026-2019 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 *Dolo-Farmedic Forte* tabletas recubiertas en la ciudad de Lima Metropolitana":

- Protocolo "Plan de Farmacovigilancia activa para el producto farmacéutico Dolo-Farmedic Forte tabletas recubiertas en la ciudad de Lima Metropolitana", versión 2.00, 15/12/2018
- Formulario de Consentimiento Informado, 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 Reacciones Adversas, 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 V – FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DEL PRODUCTO DOLO-FARMEDIC FORTE TABLETAS RECUBIERTAS, CIUDAD DE LIMA METROPOLITANA

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Investigador Principal:

Br. Elizabeth Jimenez Cárdenas
Q.F. Pedro Castillo Soto. Teléfono: 998567785 (Lima)

Estas hojas del Formulario de Consentimiento Informado pueden contener palabras que Usted no entienda. Por favor pregunte al investigador principal, para que le explique cualquier palabra o información que Usted no entienda claramente. Usted puede llevarse a su casa una copia de este consentimiento para pensar sobre este estudio para discutir con su familia y/o personas cercanas antes de tomar su decisión.

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

Estamos solicitando su participación como voluntario/a en un estudio de investigación. Este formato brinda información que ayudará a que Usted decida si desea participar en el estudio o no. Usted puede preguntar acerca del por qué nosotros estamos haciendo este estudio. Usted es libre de preguntar sobre posibles riesgos y beneficio, sus derechos como voluntario/a, y sobre cualquier aspecto de la investigación que no esté claro. Cuando todas sus preguntas hayan sido contestadas, Usted puede decidir si desea participar en el estudio o no. Este proceso se llama “consentimiento informado”. A Usted, si así lo deseara se le dará una copia de este documento.

INTRODUCCION

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación. Antes de que Usted decida participar en el estudio por favor lea este consentimiento cuidadosamente. Haga todas las preguntas que Usted tenga, para asegurarse de que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y los beneficios.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El propósito de este estudio es conocer las reacciones adversas del medicamento DOLO-FARMEDIC FORTE Tabletas Recubiertas (*“es decir, queremos conocer los efectos no deseados en la salud tras la toma del medicamento”*). Estamos haciendo este estudio porque hasta el momento no se ha realizado estudio alguno sobre la seguridad post-comercialización de este medicamento en nuestro país (*“es decir, no se ha realizado una vigilancia de los efectos no deseados en la salud durante el uso del medicamento”*).

PARTICIPANTES DEL ESTUDIO

El estudio es completamente voluntario. Usted puede participar o abandonar el estudio en cualquier momento sin ser penalizado ni perder los beneficios. Para este estudio se tendrán en cuenta todos los pacientes que vayan a tomar el producto DOLO-FARMEDIC FORTE Tabletas Recubiertas.

PROCEDIMIENTOS

Si Usted acepta participar en este estudio, le haremos una encuesta donde preguntaremos acerca de sus datos personales y sobre los aspectos demográficos (*“por ejemplo, su edad, peso y altura”*) y forma de uso del producto DOLO-FARMEDIC FORTE. Adicionalmente lo llamaremos por teléfono o estaremos en contacto de acuerdo al medio de comunicación que Usted determine y en la frecuencia debida, para preguntarle si tiene o tuvo alguna molestia. Incluso hasta siete días después de la última vez que reporto haber tomado el producto DOLO-FARMEDIC FORTE. Si tuviera alguna molestia le facilitaremos la forma más viable de contactarnos.

Usted no tiene que responder a ninguna pregunta que Usted no desee contestar, y puede continuar con el resto de las encuestas sin ningún problema. Sus respuestas serán totalmente confidenciales. El reporte de este estudio no detallará ninguna información que pudiera identificarlo.

RIESGOS, TENSION O MOLESTIAS

Algunas personas pueden sentirse incómodas al ser entrevistadas. Por favor, trate de responder de la manera más honesta posible. Trataremos que Usted se sienta cómodo(a). Respetaremos su derecho de no hablar de cosas que Usted no desea hablar. Usted puede no contestar alguna de las preguntas sin que esto afecte su participación en el estudio.

BENEFICIO DE ESTE ESTUDIO

Debe quedar claro que Usted no recibirá ningún beneficio económico o de otro tipo por participar en este estudio. Su participación es un aporte para la información sobre uso del producto DOLO-FARMEDIC FORTE y el conocimiento de la seguridad de este.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Usted es libre de solicitar información en cualquier momento y de rehusarse a responder cualquier pregunta o de participar durante el estudio. Tiene el derecho de recibir respuesta que satisfagan sus inquietudes. Si tiene alguna pregunta respecto al estudio, puede preguntar al investigador, llamando a la persona señalada como contacto en la siguiente página.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

La información personal que Usted dará al investigador en el curso de este estudio permanecerá en secreto y no será proporcionada a ninguna persona diferente a Usted bajo ninguna circunstancia. Al paciente se le asignará un código de tal forma que el investigador no conocerá su identidad.

Los resultados de esta investigación pueden ser publicados en revistas científicas o ser presentados en las reuniones científicas, pero la identidad suya no será divulgada.

La información puede ser revisada por el Comité de Ética Institucional de Investigaciones Médicas en Salud (INMENZA) o por la Autoridad Nacional de Medicamentos (DIGEMID), conformados por un grupo de personas quienes realizarán la revisión independiente de la investigación según los requisitos que regulan la investigación.

Solo el investigador nombrado anteriormente tendrá acceso a esta investigación y mantendrá la información en absoluta confidencialidad indefinidamente sobre este estudio. Todos los documentos serán guardados en archivos lacrados y cerrados o en computadoras con claves o contraseñas.

DERECHO A RETIRARSE DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento. Sin embargo, los datos obtenidos hasta ese momento seguirán formando parte del estudio a menos que Usted solicite expresamente que su identificación y los datos sobre el paciente sean borrados de nuestra base de datos. Al retirar su participación Usted deberá informar al grupo investigador si desea que sus respuestas sean eliminadas, los resultados de la evaluación serán incinerados y eliminados de la base de datos.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Es su decisión participar en este estudio o no. No hay ningún costo involucrado en este estudio.

DECLARACIÓN DEL PARTICIPANTE

Se me ha explicado todo lo que necesitaba saber del estudio de investigación. Por lo que, voluntariamente acepto participar en este estudio. Sé que puedo retirarme en cualquier momento. He tenido la oportunidad de hacer preguntas. Si tuviera otra pregunta acerca del estudio o acerca de mis derechos como participante en un proyecto de investigación serán respondidas por uno de los investigadores nombrados anteriormente. Si tengo preguntas acerca de mis derechos como participante en un proyecto de investigación puedo comunicarme con el Comité de Ética Institucional de Investigaciones Médicas en Salud (INMENZA).

“Si usted tiene cualquier pregunta sobre sus derechos 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, Presidente Dr. Aldo Javier Lucchetti Rodriguez, teléfono 6136161 ANEXO 301, dirección Jr. Risso 390 4to piso Lince o 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.”

Datos de contacto del Investigador Principal:
Llamar a *Pedro Castillo Soto*, teléfono 998567785 o escribir a pedro.castillo@pharmbioch.com.pe

-----	-----	-----	-----
Nombre del Paciente	D.N.I.	Fecha	Firma
-----	-----	-----	-----
Nombre del Investigador	D.N.I.	Fecha	Firma

Cc -Participante
-Archivo del investigador

Expediente para Certificación

VALIDEZ DE CONTENIDO DE INSTRUMENTO

**"FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DEL PRODUCTO FARMACEUTICO
DOLO-FARMEDIC FORTE TABLETAS RECUBIERTAS EN
ESTABLECIMIENTOS FARMACEUTICOS DE LIMA METROPOLITANA"**

Según Juicio de Expertos

Matriz de operacionalización de variables:

Variable	Indicador	Categorías	Criterios de medición de las categorías	Tipo	Escala de Medición
Características sociodemográficas					
Edad	Media (y desviación estándar) de la edad en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	Edad del paciente	Edad del paciente (en años)	Cuantitativa	Razón
Sexo	Número (y %) de pacientes por sexo en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	Masculino; Femenino	Masculino; Femenino	Cualitativa	Nominal
Peso	Número (y %) de pacientes por sexo en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	Peso del paciente en Kg	Peso del paciente en Kg	Cuantitativa	Razón
Talla	Número (y %) de pacientes por sexo en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	Talla del paciente en cm	Talla del paciente en cm	Cuantitativa	Razón
IMC	Media (y desviación estándar) del IMC en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	IMC del paciente (en kg/m ²)	-Bajo peso: < 18.5 -Peso normal: 18.5-24.9 -Sobrepeso: 25-29.9 -Obesidad: ≥ 30	Cuantitativa	Razón
Patrones de Uso de la medicación					
Motivo de uso o consumo	Número (y %) de pacientes según categoría	Motivo de uso o consumo	<input type="checkbox"/> Prescripción Médica <input type="checkbox"/> Recomendación Farmacéutica <input type="checkbox"/> Recomendación Técnico-farmacéutica <input type="checkbox"/> Recomendación de otro tipo (familia, amistades, etc.)	Cualitativa	Nominal
Patología que señala el inserto o Ficha Técnica	Número (y %) de pacientes según categoría	MedDRA PT de la indicación	<input type="checkbox"/> Patología indicada <input type="checkbox"/> Otra Patología no indicada (uso off-label): _____	Cualitativa	Nominal
Otras enfermedades	Número (y %) de enfermedades preexistentes en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	MedDRA PT de la enfermedad	MedDRA PT de la enfermedad	Cualitativa	Nominal
Uso de otros medicamentos	Número (y %) y tipo de medicamentos recibidos en los últimos 3 meses en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	ATC del medicamento	Código ATC del medicamento	Cualitativa	Nominal
Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento					
**Desarrollo de RAM	-Incidencia acumulada de RAM (total) -Incidencia de RAM graves y no graves -Incidencia de RAM según MedDRA PT y sistema, órgano y clase -Incidencia de RAM que lleven a discontinuar el medicamento	Grave No grave	-Grave: la RAM cumple con, al menos, 1 criterio de gravedad ** -No grave: la RAM no cumple con ningún criterio de gravedad	Cualitativa	Nominal
**Imputación de causalidad de la RAM	Puntaje total obtenido por RAM **	Definida; Probable; Posible; Condicional; Improbable	-Definida: ≥ 8; -Probable: 6 a 7; -Posible: 4 a 5; -Condicional: 1 a 3; -Improbable: ≤ 0	Cualitativa	Ordinal

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DE LOS INSTRUMENTOS:

Título de Investigación: "FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DEL PRODUCTO FARMACEUTICO DOLO-FARMEDEC FORTE TABLETAS RECUBIERTAS EN ESTABLECIMIENTOS FARMACEUTICOS DE LIMA METROPOLITANA"

Ítem	Dimensión	Pertinencia ^a		Relevancia ^b		Claridad ^c		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
1.	Variable 1: PACIENTE							
1.1.	Dimensión 1: Características Socio-demográficas del Paciente							
1.1.1.	Sexo	X		X		X		
1.1.2.	Edad	X		X		X		
1.1.3.	Peso	X		X		X		
1.1.4.	Talla	X		X		X		
2.	Variable 2: CONSUMO DE MEDICAMENTO							
2.1.	Dimensión 1: Patrones de Uso o consumo							
2.1.1.	Motivo de uso o consumo	X		X		X		
2.1.5.	Patología que señala el inserto o Ficha Técnica	X		X		X		
2.1.9.	Otras enfermedades	X		X		X		
2.1.10.	Uso de otros medicamentos	X		X		X		
3.	Variable 3: REACCION ADVERSA A MEDICAMENTO							
3.1.	Dimensión 1: Detección de Sospecha de RAM							
3.1.1.	**Desarrollo de RAM	X		X		X		
3.1.2.	**Imputación de causalidad de la RAM	X		X		X		

Fuente: Elaboración propia***

* La determinación de hábitos nocivos, que influyen se basó en la Guía STEPS para Factores de Riesgos de la OMS.

** El Desarrollo de RAM e Imputación, se basan en los documentos de DIGEMID sobre Notificación de Sospechas RAM para profesionales de salud y el algoritmo aprobado para establecer Causalidad de Karl y Lasagna modificado.

*** Adaptado de García Milán, Ana Julia, Alonso Carbonell, Liuba, López Puig, Pedro, León Cabrera, Pablo, Definición de consumo de medicamentos y su patrón. Horizonte Sanitario [Internet]. 2013;12(3):79-83. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457845145002>

Observaciones (precisar si hay suficiencia): **EXISTE SUFICIENCIA**

Opinión de aplicabilidad: **Aplicable [X]**

Aplicable después de corregir []

No aplicable []

Apellidos y nombres del juez validador. Dr/ Mg:

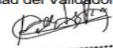
ADELA MARLENE COLLANTES LLACZA Q.F. MSc.

DNI: **44607852**

Especialidad del Validador: **FARMACOLGÍA CLÍNICA**

Fecha: **23 JUNIO 2020**

Firma:



Adela Marlene Collantes Llacza
QUINTO FARMACÉUTICO
C.I. P. 17146

^a **Pertinencia:** El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

^b **Relevancia:** Ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo

^c **Claridad:** Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DE LOS INSTRUMENTOS:
Título de Investigación: "FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DEL PRODUCTO FARMACEUTICO DOLO-FARMEDIC FORTE
TABLETAS RECUBIERTAS EN ESTABLECIMIENTOS FARMACEUTICOS DE LIMA METROPOLITANA"

Ítem	Dimensión	Pertinencia ^a		Relevancia ^b		Claridad ^c		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
1.	Variable 1: PACIENTE							
1.1.	Dimensión 1: Características Socio-demográficas del Paciente							
1.1.1.	Sexo	X		X		X		
1.1.2.	Edad	X		X		X		
1.1.3.	Peso	X		X		X		
1.1.4.	Talla	X		X		X		
2.	Variable 2: CONSUMO DE MEDICAMENTO							
2.1.	Dimensión 1: Patrones de Uso o consumo							
2.1.1.	Motivo de uso o consumo	X		X		X		
2.1.5.	Patología que señala el inserto o Ficha Técnica	X		X		X		
2.1.9.	Otras enfermedades	X		X		X		
2.1.10.	Uso de otros medicamentos.	X		X		X		
3.	Variable 3: REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO							
3.1.	Dimensión 1: Detección de Sospecha de RAM							
3.1.1.	**Desarrollo de RAM	X		X		X		
3.1.2.	**Imputación de causalidad de la RAM	X		X		X		

Fuente: Elaboración propia***

* La determinación de hábitos nocivos, que influyen se basó en la Guía STEPS para Factores de Riesgos de la OMS.

** El Desarrollo de RAM e Imputación, se basan en los documentos de DIGEMID sobre Notificación de Sospechas RAM para profesionales de salud y el algoritmo aprobado para establecer Causalidad de Karl y Lasagna modificado.

*** Adaptado de García Milán, Ana Julia, Alonso Carbonell, Lúba, López Puig, Pedro, León Cabrera, Pablo, Definición de consumo de medicamentos y su patrón. Horizonte Sanitario [Internet]. 2013;12(3):79-83. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457845145002>

Observaciones (precisar si hay suficiencia): **EXISTE SUFICIENCIA**

Opinión de aplicabilidad: **Aplicable [X]** Aplicable después de corregir [] No aplicable []

Apellidos y nombres del juez validador. Dr/ Mg: **ANDI SOLORZANO ACOSTA Ing°. MSc.**
DNI: **45283270**
Especialidad del Validador: **METODOLOGO EN INVESTIGACIÓN**

Fecha: **16 JUNIO 2020**

Firma: 

^a **Pertinencia:** El ítem corresponde al concepto teórico formulado.
^b **Relevancia:** ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo
^c **Claridad:** Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión

ANEXO I – ENTREVISTA DE SELECCION (CRF)

Nota: El formato de la interfaz electrónica del CRF en el sistema puede variar respecto a lo mostrado en este Anexo, aunque no habrá variaciones en el contenido.

FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DEL PRODUCTO DOLO-FARMEDIC FORTE TABLETAS RECUBIERTAS, CIUDAD DE LIMA METROPOLITANA

FORMULARIO ELECTRÓNICO DE CAPTURA DE DATOS (CRF)

ENTREVISTA DE SELECCIÓN

Código de ID: <asignado automáticamente>

Página N° 1 - CONSENTIMIENTO INFORMADO

¿Acepta el paciente la participación en el Plan de Farmacovigilancia Activa?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Fecha de firma del consentimiento informado (DD/MM/AAAA)	___ / ___ / ___
Nombre del establecimiento farmacéutico (en donde fue adquirido el producto)	_____

Página N° 2 - CRITERIOS DE INCLUSION / EXCLUSION

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

CRITERIOS DE INCLUSION	¿CUMPLE?
1. Paciente (de sexo femenino o masculino) con edad igual o mayor a los 18 años, que iniciará tratamiento con DOLO-FARMEDIC FORTE	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
2. Paciente adquirió el producto DOLO-FARMEDIC FORTE en la botica contra entrega de la correspondiente receta médica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
3. Aceptación del paciente para el cumplimiento con los procedimientos del Plan de Farmacovigilancia Activa	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
4. Capacidad de entendimiento del consentimiento informado por parte del paciente	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
5. Aceptación libre del paciente, a través de la firma del consentimiento informado, para su participación en el Plan de Farmacovigilancia Activa	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

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

CRITERIOS DE EXCLUSION	¿CUMPLE?
1. Paciente con antecedentes de hipersensibilidad (alergia) a alguno de los componentes del producto farmacéutico DOLO-FARMEDIC FORTE	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
2. Paciente hospitalizado debido a cualquier enfermedad o condición al momento del proceso de selección	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
3. Pacientes con colitis ulcerosa activa, enfermedad de Crohn activa.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
4. Broncoespasmo, asma, rinitis aguda o urticaria después de tomar ácido acetilsalicílico u otro AINE.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
5. Antecedentes de Ulcera péptica o hemorrágica, hemorragia gastrointestinal o perforación relacionadas a AINEs	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

6.	Pacientes con alteraciones de coagulación.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
7.	Enfermedades hepáticas (con insuficiencia hepática o no), hepatitis viral	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
8.	Insuficiencia renal moderada o severa y hepática grave	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
9.	Insuficiencia cardiaca congestiva establecida (Clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
10.	Paciente embarazada o en periodo de lactancia	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

Página N° 3 – DATOS DEMOGRÁFICOS

Fecha de nacimiento del paciente (DD/MM/AAAA)	___ / ___ / ___
Edad	_____ años
Sexo	<input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino
Peso	_____ kg
Talla	_____ cm

Página N° 4 – USO DEL PRODUCTO DOLO FARMEDIC

¿Cuál fue el origen de la toma del producto Dolo Farmedic?	<input type="checkbox"/> Auto-medicación <input type="checkbox"/> Prescripción médica <input type="checkbox"/> Recomendación farmacéutica
Fecha de comienzo del tratamiento con Dolo Farmedic (DD/MM/AAAA)	___ / ___ / ___
¿Cuál es el motivo de uso (indicación) de Dolo Farmedic?	_____
Fecha de comienzo de los síntomas (o del diagnóstico, en caso de no recordar)	___ / ___ / ___
¿Por cuánto tiempo le han otorgado Dolo Farmedic?	<input type="checkbox"/> 1 día <input type="checkbox"/> 5 días <input type="checkbox"/> 3 días <input type="checkbox"/> 7 días <input type="checkbox"/> Otro (especificar): _____
¿Cuál es la dosis indicada en su tratamiento con Dolo Farmedic?	Dosis diaria = Cantidad de XXXX: _____ cada _____ horas <input type="checkbox"/> Otro (especificar): _____
¿Ha tomado previamente el producto Dolo Farmedic?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
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

Página N° 6 – HISTORIAL MÉDICO

El paciente, ¿presenta otras enfermedades o condiciones médicas? Sí No

En caso afirmativo, listar abajo las enfermedades concurrentes o pasadas relevantes

Enfermedad *	Fecha de Inicio **	¿Continua?
	__ / __ / __	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
	__ / __ / __	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
	__ / __ / __	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
	__ / __ / __	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

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

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

IMPORTANTE: Preguntar al paciente acerca de la presencia de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo cardiovascular no solicitados anteriormente, tales como colesterol elevado, diabetes e hipertensión arterial.

El familiar directo (padre y/o madre), ¿presenta antecedentes médicos relevantes? Sí No

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

IMPORTANTE: Preguntar específicamente acerca de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

Página N° 7 – OTROS MEDICAMENTOS

El paciente, ¿recibe otros productos farmacéuticos? Sí No

En caso afirmativo, listar abajo todos los medicamentos **recibidos dentro de los últimos 3 meses**

Medicamento	Fecha de Inicio *	Fecha de Término *	Indicación	¿Continua?
	__ / __ / __	__ / __ / __		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
	__ / __ / __	__ / __ / __		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
	__ / __ / __	__ / __ / __		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
	__ / __ / __	__ / __ / __		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

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

IMPORTANTE: Obtener el historial completo de medicamentos recibidos por el paciente. Por favor, hacer especial hincapié sobre otros AINEs, corticoides, anticoagulantes, antiagregantes (ej., Aspirina), antidepresivos, litio, digoxina, antihipertensivos y antidiabéticos.

Página N° 8 – 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	___ / ___ / ___

Página N° 9 – 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 II – ENTREVISTA DE SEGUIMIENTO (CRF)

Nota: El formato de la interfaz electrónica del CRF en el sistema puede variar respecto a lo mostrado en este Anexo, aunque no habrá variaciones en el contenido.

FARMACOVIGILANCIA ACTIVA DEL PRODUCTO DOLO-FARMEDIC FORTE TABLETAS RECUBIERTAS, CIUDAD DE LIMA METROPOLITANA

FORMULARIO ELECTRÓNICO DE CAPTURA DE DATOS (CRF)

ENTREVISTA DE SEGUIMIENTO 1 Código de ID: <asignado automáticamente>

Página N° 10.1 – DATOS SOBRE EL TRATAMIENTO

Fecha de la entrevista (DD/MM/AAAA)	___ / ___ / ___
¿Ha dado respuesta al seguimiento?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Revisión del “Diario del Paciente”	
¿Cumplió con las indicaciones del tratamiento?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Por favor, ingrese en el CRF todos los datos registrados por el paciente en el “Diario del Paciente”	
¿Agregó otro medicamento a su tratamiento con Dolo-Farmedic Forte? En caso afirmativo, agregar los datos del medicamento en la página N° 7: “Otros Medicamentos”	
¿Notificó una RAM y/o error de medicación? En caso afirmativo, completar la siguiente página de CRF	

ENTREVISTA DE SEGUIMIENTO 2

Página N° 10.2 – DATOS SOBRE EL TRATAMIENTO

Fecha de la entrevista (DD/MM/AAAA)	___ / ___ / ___
¿Ha dado respuesta al seguimiento?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Revisión del “Diario del Paciente”	
¿Cumplió con las indicaciones del tratamiento?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Por favor, ingrese en el CRF todos los datos registrados por el paciente en el “Diario del Paciente”	
¿Agregó otro medicamento a su tratamiento con Dolo-Farmedic Forte? En caso afirmativo, agregar los datos del medicamento en la página N° 7: “Otros Medicamentos”	
¿Notificó una RAM y/o error de medicación? En caso afirmativo, completar la siguiente página de CRF	

ENTREVISTA DE SEGUIMIENTO 3

Página N° 10.3 – DATOS SOBRE EL TRATAMIENTO

Fecha de la entrevista (DD/MM/AAAA)	___ / ___ / ___
¿Ha dado respuesta al seguimiento?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Retiro del “Diario del Paciente”	
¿Cumplió con las indicaciones del tratamiento?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Por favor, ingrese en el CRF todos los datos registrados por el paciente / familiar en el “Diario del Paciente”	
¿Agregó otro medicamento a su tratamiento con Dolo-Farmedic Forte? En caso afirmativo, agregar los datos del medicamento en la sección “Otros Medicamentos”	
¿Notificó una RAM y/o error de medicación? En caso afirmativo, completar la siguiente página de CRF	
Página N° 11 – RAM	
¿Presentó sospecha de RAM?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

