

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



PROPUESTA DE UN PROTOCOLO DE VIGILANCIA PARA EL FARMACO  
ROXADUSTAT

INFORME FINAL DEL TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD DIPLOMADO  
DE ESPECIALIZACION

CESAR ALEXANDER CHAVEZ TURCIOS  
ADRIANA PAOLA RIVAS MENJIVAR

PARA OPTAR AL GRADO DE  
LICENCIADO(A) EN QUIMICA Y FARMACIA

MAYO 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**RECTOR**

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

**SECRETARIO GENERAL**

MAESTRO FRANCISCO ANTONIO ALARCON SANDOVAL

**FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**

**DECANA**

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

**SECRETARIA**

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

**DIRECCION DE PROCESOS DE GRADO**

**DIRECTORA GENERAL**

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

**TRIBUNAL EVALUADOR**

**ASESORES DE AREA EN:**

**Aprovechamiento de Recursos Naturales:**

PhD. David Francisco Torres Romero

**Salud Pública y Farmacia Hospitalaria**

Licda. Zoila Verónica Sagastume de Henríquez

**TUTOR**

M.Sc. Edith Alicia Torres de Cantón

## INDICE GENERAL

Resumen	
Capítulo I	
1.0 Introducción .....	x
Capítulo II	
2.0 Objetivos	
2.1 Objetivo general	
2.2 Objetivos específicos	
Capítulo III	
3.0 Marco teórico .....	15
3.1 Historial de desarrollo de roxadustat.....	15
3.2 Anemia asociada a enfermedad renal crónica.....	16
3.3 Descripción del medicamento evrenzo .....	17
3.4 Beneficios del uso de roxadustat en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica .....	17
3.5 Mecanismo de acción .....	18
3.6 Indicaciones .....	19
3.7 Limitaciones de uso .....	19
3.8 Duración del tratamiento.....	19
3.9 Reacciones adversas.....	20
3.10 Contraindicaciones.....	20
3.11 Dosis .....	20
3.11.1 Dosis inicial al inicio del tratamiento .....	21
3.11.2 Pacientes no tratados actualmente con un agente estimulante la eritropoyesis (AEE) .....	21
3.11.2 Pacientes que se convierten de un tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) .....	21
3.11.3 Pacientes que inician diálisis mientras reciben tratamiento con roxadustat. ....	22

3.11.4 Poblaciones especiales .....	22
3.12 Método de administración .....	23
3.13 Advertencias y precauciones .....	23
3.13.1 Riesgo cardiovascular y de mortalidad .....	23
3.13.2 Acontecimientos vasculares trombóticos .....	23
3.14 Interacciones medicamentosas.....	24
3.14.1 Efecto de otros medicamentos sobre roxadustat .....	24
3.14.2 Modificadores de la actividad CYP2C8 o UGT1A9 .....	24
3.14.3 Efectos de roxadustat sobre otros medicamentos .....	25
3.15 Conservación .....	25
3.16 Seguridad.....	26
3.16.1 Acontecimientos vasculares trombóticos .....	26
3.17 Eficacia .....	26
3.18 Farmacovigilancia .....	28
3.19 Lineamientos técnicos para actividades farmacovigilancia .....	29
3.20 Guía para la notificación de sospechas de RAM y ESAVI .....	29
3.20.1 Clasificación de las reacciones adversas Según su seriedad .....	29
3.20.2 Que se debe notificar al centro de farmacovigilancia.....	30
3.20.3 Quiénes deben notificar las sospechas de RAM, ESAVI y PRM.....	30
3.20.4 Tiempos establecidos para la notificación de sospechas de RAM al Centro Nacional de Farmacovigilancia .....	31
3.20.5 Criterios mínimos para la notificación de sospecha de RAM y ESAVI.....	31
3.20.6 Formas de notificación según sistema disponible.....	31
3.20.6.1 Sistema de notificación en línea .....	32
3.20.6.2 Sistema de notificación en papel .....	32

Capítulo IV	
4.0 Diseño metodológico .....	35
4.1 Tipo de estudio bibliográfico.....	35
4.2 Tipo de estudio observacional.....	35
4.3 Estructura del protocolo de vigilancia para la identificación y notificación de RAM del fármaco roxadustat .....	36
Capítulo V	
5.0 Resultados y discusión de resultados.....	38
Capítulo VI	
6.0 Conclusiones .....	51
Capitulo VII	
7.0 Recomendaciones .....	53
Bibliografía	
Anexos	

## INDICE DE FIGURAS

Figuras N°	Pág. N°
1 Roxadustat estructura química.....	15
2 Mecanismo de acción de PH-FIP.....	18

## INDICE DE CUADROS

Cuadros N°	Pág. N°
1 Reacciones adversas.....	20
2 Dosis iniciales de roxadustat.....	22
3 Actividades a realizar por el personal de salud.....	41

## RESUMEN

El Fármaco roxadustat actualmente no cuenta con registro en el país, pero debido a que ha demostrado tener mayores beneficios frente al tratamiento con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE), lo hace una excelente alternativa para el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica.

El Salvador presenta una alta incidencia de pacientes con enfermedad renal crónica, sobre todo en el oriente del país. La implementación de actividades de farmacovigilancia mediante protocolos de vigilancia para el monitoreo de fármacos es un método práctico y eficiente para llevar un control sobre los efectos adversos de dichos medicamentos, es por ello que el presente trabajo trata de una propuesta de protocolo de vigilancia para el fármaco roxadustat.

El objetivo principal del estudio es proponer un protocolo de vigilancia para la identificación y notificación de las RAM asociadas al fármaco roxadustat, dicho protocolo contiene la información e instrucciones necesarias para el manejo de las RAM y fallas de calidad que puedan surgir con su uso en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Como resultado de la investigación se identificaron dos reacciones adversas consideradas graves; las cuales son, trombosis de vena profunda y embolia pulmonar. La propuesta de protocolo de vigilancia brinda la información necesaria al personal de salud para el manejo de las reacciones adversas antes mencionadas, y cualquier otra reacción adversa no documentada, de la cual exista sospecha de haber sido causada por el uso de roxadustat. El protocolo de vigilancia para el manejo de las RAM asociadas al fármaco roxadustat podrá ser utilizado una vez el fármaco sea autorizado en El Salvador y estará sujeto a cualquier cambio o ampliación del mismo en pro de garantizar la seguridad y correcto uso del fármaco.



## **CAPÍTULO I**

### **INTRODUCCIÓN**

## 1.0 INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia juega un rol importante en materia de salud pública, al dar seguimiento a la seguridad y eficacia de los medicamentos durante su desarrollo y post-comercialización, lo que permite identificar, valorar y prevenir las reacciones adversas asociadas a medicamentos (RAM).

Es importante saber identificar reacciones adversas serias (graves) y no serias (leves) para poder comprender el perfil de seguridad de los fármacos; es por ello, que implementar un protocolo de vigilancia es fundamental, ya que permite la optimización de los procesos de comunicación, detección y posterior notificación de Reacciones adversas a medicamentos (RAM). El presente trabajo de investigación tiene como objetivo principal desarrollar un protocolo de vigilancia para el fármaco roxadustat, la implementación de dicho protocolo de vigilancia permitirá la correcta identificación de los efectos adversos producidos durante y tras la utilización del fármaco el cual es un fármaco de reciente introducción al mercado internacional y que cuenta con la aprobación de la Agencia Europea de medicamentos para el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica.

Se ha demostrado a través de estudios clínicos que el fármaco roxadustat ha sido eficaz para tratar la anemia en la enfermedad renal crónica, y presenta mayores beneficios con respecto al Gold estándar (Eritropoyetina). Roxadustat disminuye los valores de hepcidina, por lo que la biodisponibilidad del hierro se ve aumentada favoreciendo la eritropoyesis, además, a diferencia de la eritropoyetina, el roxadustat no necesita cadena de frío, dado que se trata de un comprimido. Sin embargo, a pesar de las ventajas y beneficios que presenta el fármaco es importante implementar actividades de farmacovigilancia que permitan asegurar el correcto uso del fármaco. Para la recopilación bibliográfica del presente trabajo de investigación se hizo uso de diferentes recursos bibliográficos, como por ejemplo literatura disponible en internet de fuentes

confiables como electronic compendium medicines (emc), Agencia Europea de Medicamentos, artículos científicos y repositorios institucionales.

## **CAPÍTULO II**

### **OBJETIVOS**

## **2.0 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL**

Proponer un protocolo de vigilancia para el fármaco roxadustat.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- 2.2.1 Identificar las reacciones adversas graves asociadas al uso del fármaco Roxadustat.
- 2.2.2 Diseñar un protocolo de vigilancia para el fármaco Roxadustat que permita manejar de forma eficiente los problemas de seguridad asociados al uso de este fármaco, con especial énfasis las RAM graves y las interacciones de tipo fármaco – fármaco.

## **CAPÍTULO III**

### **MARCO TEÓRICO**

### 3.0 MARCO TEORICO

Roxadustat es el primer inhibidor de la prolin hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF) que se usa para tratar la anemia sintomática asociada con la Enfermedad Renal Crónica(ERC)<sup>(1)</sup>. Es un anti anémico de administración oral que corrige la anemia activando una respuesta que se produce de forma natural en situaciones de hipoxia, promoviendo la eritropoyesis y aumentando la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre<sup>(2)</sup>. La clase farmacológica a la cual Roxadustat pertenece es: Grupo B (Sangre y órganos hematopoyéticos) Subgrupo B03 (anti anémicos) con código ATC (clasificación anatómica terapéutica) B03XA05.<sup>(3)</sup>

#### 3.1 Historial de desarrollo de Roxadustat

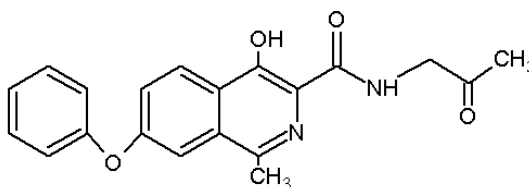


Figura N°1. Roxadustat estructura química. (Elaboración propia)

Roxadustat se desarrolló hace casi una década. Derivado de su precursor (denominado FG-2216), Roxadustat (FG-4592), descubierto por FibroGen, es un compuesto activador del factor inducible por hipoxia (HIF-PHI) de segunda generación, que se diferencia del FG-2216 por la adición de un sustituyente fenoxi en la posición de carbono siete del núcleo de quinolina (ver figura 1). En consecuencia, los ensayos clínicos de fase 1 con Roxadustat se iniciaron en noviembre de 2005. Basados en los dos ensayos clínicos de fase 3 en pacientes con ERC no dependientes de diálisis (NDD-CKD) y pacientes con ERC dependientes de diálisis (DD-CKD), Roxadustat recibió su primera aprobación en China el 17 de diciembre de 2018 para el tratamiento de la anemia en pacientes

con ERC en diálisis (incluyendo hemodiálisis o diálisis peritoneal). El 16 de agosto de 2019, Roxadustat recibió su aprobación para el tratamiento de la anemia en pacientes con NDD-CKD en China. Roxadustat ha generado una oportunidad alentadora para los pacientes con ERC al abordar una importante necesidad médica no satisfecha en el tratamiento de la anemia renal<sup>(4)</sup>. Roxadustat recibió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea el 18 de agosto de 2021.<sup>(5)</sup>

### 3.2 Anemia asociada a enfermedad renal crónica

La anemia es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica (ERC) y se asocia con una disminución en la calidad de vida de los pacientes, así como con un aumento de la morbilidad y de progresión de la ERC. En pacientes con ERC, la anemia se define como la situación en la que la concentración de hemoglobina (Hb) en sangre se encuentra 2 desviaciones estándar por debajo de la concentración media de Hb de la población general, corregida por edad y sexo.

La principal causa de anemia en la ERC es la producción inadecuada de eritropoyetina endógena, hormona que actúa sobre la diferenciación y maduración de los precursores de la serie roja, aunque en los últimos años se han reconocido otros factores que contribuyen a ella, como una respuesta eritropoyética disminuida de la médula ósea debido a los tóxicos urémicos y al estado inflamatorio, la disminución de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis y el aumento de los niveles de hepcidina, una vida media de los hematíes cortada o déficits vitamínicos (vitamina B 12 o ácido fólico), entre otros.<sup>(6)</sup>

En los ensayos clínicos se ha observado que roxadustat corrige los niveles de hemoglobina y reduce la necesidad de tratamiento rescate, tanto en pacientes no dependientes de la diálisis como en los dependientes de diálisis.<sup>(2)</sup>



Roxadustat es comercializado bajo el nombre de Evrenzo el cual en su forma farmacéutica se presenta como comprimido recubierto con película en presentaciones de 20 mg, 50mg, 70 mg, 100 mg y 150 mg. Evrenzo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la anemia.<sup>(7)</sup>

### 3.3 Descripción del medicamento Evrenzo (Roxadustat)

Evrenzo es un medicamento que aumenta el número de glóbulos rojos y el nivel de hemoglobina en la sangre. Contiene el principio activo roxadustat. La anemia se desarrolla cuando existen bajos niveles de glóbulos rojos y su nivel de hemoglobina es demasiado bajo. Como resultado, es posible que el cuerpo no reciba suficiente oxígeno. La anemia puede causar síntomas como cansancio, debilidad o dificultad para respirar.<sup>(8,9)</sup>

### 3.4 Beneficios del uso de roxadustat en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica

- El tratamiento con roxadustat para el mantenimiento de la hemoglobina, no precisa terapia con hierro intravenoso, con lo que, se evitan efectos secundarios como, aumento del estrés oxidativo, mayor riesgo de infecciones, hospitalizaciones y posibilidad de anafilaxia.
- Disminuye los valores de hepcidina aumentando la absorción intestinal del hierro.
- El uso de roxadustat se asoció con un contaje estable en el número de plaquetas y descenso del volumen corpuscular medio.
- Roxadustat redujo significativamente los valores del colesterol total y de LDL.
- Su administración por vía oral facilita su uso en pacientes ambulatorios que no han iniciado diálisis.<sup>(10)</sup>

### 3.5 Mecanismo de acción

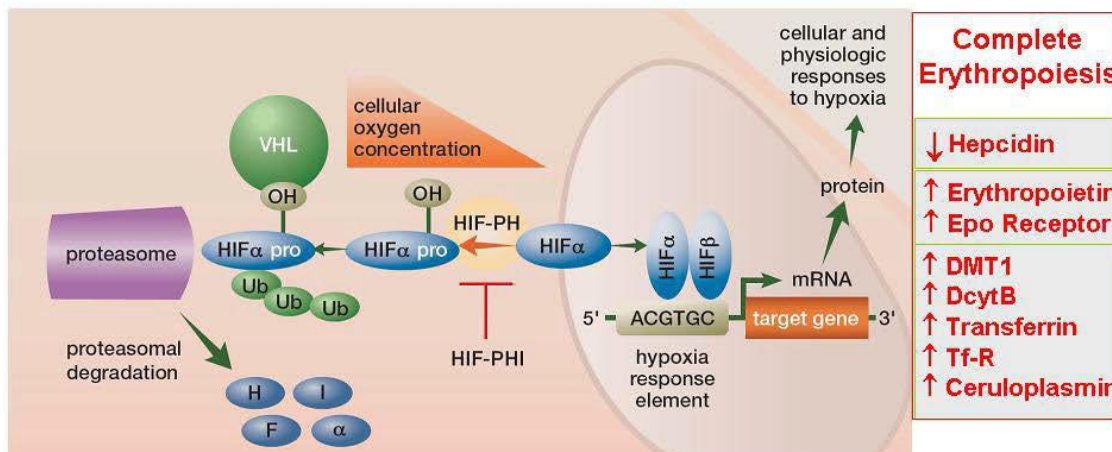


Figura N° 2. Inhibición de la prolilhidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF-PHI).<sup>(10)</sup>

La actividad de las enzimas HIF-PH controla los niveles intracelulares del HIF, un factor de transcripción que regula la expresión de los genes que intervienen en la eritropoyesis. La activación de la ruta HIF es importante en la respuesta adaptativa a la hipoxia para aumentar la producción de eritrocitos<sup>(9)</sup>. En condiciones normales de oxígeno (normoxia), la subunidad HIF-1α hidroxilada es marcada para su degradación en proteasoma por las proteínas pVHL y ubiquitina. A menor presión parcial de O<sub>2</sub>, HIF-1α no es degradada y puede translocarse al núcleo, donde se une a la subunidad HIF-1β y es reclutada por el factor P300. Este complejo proteico se une a secuencias HRE en el gen de Epo, induciendo su transcripción.<sup>(11)</sup>

Roxadustat inhibe la acción de la enzima prolil hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF-PHI)<sup>(10)</sup>, estimula una respuesta eritropoyética coordinada que incluye el aumento de los niveles de eritropoyetina endógena plasmática (EPO), la regulación de las proteínas transportadoras de hierro y la reducción de la hepcidina (una proteína reguladora del hierro que aumenta durante la inflamación en la ERC)<sup>(9)</sup>. Funciona al reducir la descomposición del factor inducible por hipoxia (HIF), que es un factor de transcripción que estimula la producción de glóbulos rojos en respuesta a niveles bajos de oxígeno<sup>(1)</sup>. Esto resulta en la

mejora de la biodisponibilidad del hierro, el aumento de la producción de hemoglobina y de la masa eritrocitaria.<sup>(9)</sup>

### 3.6 Indicaciones

Roxadustat es un fármaco que se utiliza en adultos para tratar los síntomas de la anemia (bajo recuento de glóbulos rojos) provocada por la insuficiencia renal crónica (disminución prolongada y progresiva de la capacidad de los riñones para funcionar correctamente). El tratamiento con roxadustat debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la anemia. Todas las demás causas de anemia deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con roxadustat y cuando se decida aumentar la dosis.<sup>(9)</sup>

### 3.7 Limitaciones de uso

No se ha establecido la seguridad y eficacia de roxadustat en pacientes pediátricos menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Se recomienda precaución al prescribir roxadustat a pacientes con insuficiencia hepática moderada. La dosis inicial debe reducirse a la mitad o al nivel de dosis más cercano a la mitad de la dosis inicial al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

No se recomienda el uso de Roxadustat en pacientes con insuficiencia hepática grave ya que no se ha evaluado la seguridad y la eficacia en esta población.<sup>(8,9)</sup>

### 3.8 Duración del tratamiento

El tratamiento con Roxadustat no debe continuar más allá de las 24 semanas de tratamiento si no se logra un aumento clínicamente significativo en los niveles de Hb. Se deben buscar y tratar explicaciones alternativas para una respuesta inadecuada antes de reiniciar.<sup>(8,9)</sup>

### 3.9 Reacciones adversas

Cuadro N°1. Reacciones adversas del fármaco roxadustat<sup>(8,9)</sup>

Clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC)	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Común	Septicemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy común	hiperpotasemia
Desórdenes psiquiátricos	Común	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Común	Convulsiones, dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Muy común	Hipertensión, trombosis del acceso vascular (VAT) <sup>1</sup>
	Común	Trombosis venosa profunda (TVP)
Desórdenes gastrointestinales	Muy común	Náuseas, diarrea
	Común	Estreñimiento, vómitos
Trastornos hepatobiliares	Poco común	hiperbilirrubinemia
Trastornos respiratorios, torácicos, mediastínicos	Poco común	Embolia pulmonar
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	Muy común	Edema periférico

### 3.10 Contraindicaciones

Roxadustat está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, cacahuete, soja
- Tercer trimestre del embarazo
- Lactancia <sup>(8,9)</sup>

### 3.11 Dosis

La dosis adecuada de roxadustat debe tomarse por vía oral tres veces por semana y no en días consecutivos. La dosis debe individualizarse para lograr y mantener los niveles objetivo de Hb de 10 a 12 g/dL, como se describe a continuación.

### 3.11.1 Dosis inicial al inicio del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe asegurar reservas adecuadas de hierro.

### 3.11.2 Pacientes no tratados actualmente con un agente estimulante de la eritropoyesis (AEE):

La dosis inicial recomendada de roxadustat es de 70 mg tres veces por semana en pacientes que pesan menos de 100 kg y de 100 mg tres veces por semana en pacientes que pesan 100 kg o más.

### 3.11.3 Pacientes que se convierten de un tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE).

Pueden cambiarse a Roxadustat; sin embargo, la conversión de pacientes en diálisis por lo demás estables con el tratamiento con AEE solo se debe considerar cuando exista una razón clínica válida. No se ha investigado la conversión de pacientes que no se someten a diálisis por lo demás estables con el tratamiento con AEE.

La decisión de tratar a estos pacientes con roxadustat debe basarse en una consideración de riesgo-beneficio para el paciente individual. La dosis inicial recomendada de roxadustat se basa en la dosis promedio de AEE prescrita en las 4 semanas anteriores a la conversión (Ver Cuadro 2). La primera dosis de roxadustat debe reemplazar la siguiente dosis programada del AEE actual. Ver Cuadro N° 2.

Cuadro N° 2. Dosis iniciales de roxadustat que deben tomarse tres veces por semana en pacientes que cambian de un AEE. <sup>(8,9)</sup>

<b>Dosis de darbepoetina alfa intravenosa o subcutánea (microgramos/semana)</b>	<b>Dosis de epoetina intravenosa o subcutánea (UI/semana)</b>	<b>Metoxi polietilenglicol - dosis de epoetina beta intravenosa o subcutánea (microgramos/mensual)</b>	<b>Dosis de Roxadustat (miligramos tres veces por semana)</b>
menos de 25	Menos de 5.000	menos de 80	70
25 a menos de 40	5,000 hasta 8,000	80 hasta 120 inclusive	100
40 hasta 80 inclusive	Más de 8.000 hasta 16.000 inclusive	Más de 120 hasta 200 inclusive	150

3.11.4 Pacientes que inician diálisis mientras reciben tratamiento con roxadustat.

No se requiere un ajuste de dosis específico para pacientes con ERC que comienzan diálisis mientras están en tratamiento con roxadustat.

3.11.5 Poblaciones especiales.

Personas de edad avanzada no es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes de edad avanzada. Pacientes con insuficiencia hepática no es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A según la clasificación de Child-Pugh).

Se recomienda precaución al prescribir roxadustat a pacientes con insuficiencia hepática moderada. La dosis inicial debe reducirse a la mitad o al nivel de dosis más cercano a la mitad de la dosis inicial al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B). No se recomienda el uso de roxadustat en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) ya que no se ha evaluado la seguridad y la eficacia en esta población. <sup>(8,9)</sup>

### 3.12 Método de administración.

Los comprimidos recubiertos con película se deben tomar por vía oral con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros y no masticarse, romperse ni triturar debido a la ausencia de datos clínicos en estas condiciones, y para proteger el núcleo del comprimido, sensible a la luz, de la foto degradación. Los comprimidos deben tomarse al menos 1 hora después de la administración de quelantes de fósforo (excepto lantano) u otros medicamentos que contengan cationes multivalentes como calcio, hierro, magnesio o aluminio.<sup>(8,9)</sup>

### 3.13 Advertencias y precauciones.

#### 3.13.1 Riesgo cardiovascular y de mortalidad.

Se ha estimado que el riesgo cardiovascular y de mortalidad asociado al tratamiento con roxadustat es comparable al riesgo cardiovascular y de mortalidad asociado al tratamiento con los AEE (Agentes estimulantes de la eritropoyesis) basándose en los datos de la comparación directa de ambos tratamientos. Puesto que, para los pacientes con anemia asociada a la ERC y que no reciben diálisis, no pudo estimarse el riesgo frente a placebo con suficiente confianza, la decisión de tratar a estos pacientes con roxadustat debe basarse en consideraciones similares a las que se aplicarían antes de iniciar un tratamiento con un AEE. La decisión de tratar a estos pacientes con roxadustat debe estar fundamentada en la valoración beneficio/riesgo para cada paciente de manera individual.

#### 3.13.2 Acontecimientos vasculares trombóticos.

El riesgo notificado de acontecimientos vasculares trombóticos (AVT) debe valorarse detenidamente frente a los beneficios que pueden derivarse del tratamiento con roxadustat, concretamente en pacientes con factores de riesgo de AVT preexistentes, incluyendo obesidad y

antecedentes de AVT (p ej., trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar [EP]). Entre los pacientes de los estudios clínicos realizados, la trombosis venosa profunda se notificó como acontecimiento frecuente y la embolia pulmonar como acontecimiento poco frecuente. La mayoría de los casos de TVP y EP fueron graves. Es preciso evaluar cuanto antes a los pacientes con signos y síntomas de AVT y tratarlos según el protocolo de referencia. La decisión de interrumpir o suspender el tratamiento debe estar fundamentada en la valoración beneficio/riesgo para cada paciente de manera individual.<sup>(8)</sup>

### 3.14 Interacciones medicamentosas.

#### 3.14.1 Efecto de otros medicamentos sobre roxadustat

Quelantes de fosfato y otros productos que contienen cationes multivalentes. Roxadustat puede formar un quelato con cationes multivalentes como los quelantes de fosfato u otros productos que contienen calcio, hierro, magnesio o aluminio. La administración escalonada de quelantes de fosfato (al menos con 1 hora de diferencia) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a roxadustat en pacientes con ERC.

#### 3.14.2 Modificadores de la actividad CYP2C8 o UGT1A9.

Roxadustat es un sustrato de CYP2C8 y UGT1A9. La administración conjunta de roxadustat con gemfibrozilo (inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) o probenecid (inhibidor de UGT y OAT1/OAT3) en sujetos sanos aumentó el AUC de roxadustat en 2,3 veces y la  $C_{máx}$  en 1,4 veces. Es preciso monitorizar los niveles de Hb al iniciar o suspender el tratamiento concomitante con gemfibrozilo, probenecid, otros inhibidores o inductores potentes de CYP2C8 u otros inhibidores potentes de



UGT1A9. La dosis de roxadustat debe ajustarse según indique la monitorización de los niveles de Hb y siguiendo siempre las reglas para el ajuste de la dosis. (8,9).

### 3.14.3 Efectos de roxadustat sobre otros medicamentos.

Sustratos OATP1B1 o BCRP. Roxadustat es un inhibidor de y OATP1B1. Estos transportadores juegan un papel importante en la captación y salida intestinal y hepática de estatinas. La administración concomitante de 200 mg de roxadustat con simvastatina en sujetos sanos aumentó el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de simvastatina 1,8 y 1,9 veces, respectivamente, y AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  del ácido de simvastatina (el metabolito activo de la simvastatina) 1,9 y 2,8 veces -doblar, respectivamente. Las concentraciones de simvastatina y ácido de simvastatina también aumentaron cuando se administró simvastatina 2 horas antes o 4 o 10 horas después de roxadustat. La administración concomitante de 200 mg de roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de rosuvastatina 2,9 y 4,5 veces, respectivamente. La coadministración de 200 mg de roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y la  $C_{max}$  de atorvastatina 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

También se esperan interacciones con otras estatinas. Cuando se coadministra con roxadustat, considere esta interacción, controle las reacciones adversas asociadas con las estatinas y la necesidad de reducir la dosis de estatina. Consulte la información de prescripción de estatinas cuando decida la dosis de estatina adecuada para cada paciente. Roxadustat puede aumentar la exposición plasmática de otros medicamentos que son sustratos de BCRP o OATP1B1. Vigile las posibles reacciones adversas de los medicamentos administrados conjuntamente y ajuste la dosis en consecuencia.

Roxadustat y AEE. No se recomienda combinar la administración de roxadustat y AEE ya que no se ha estudiado la combinación. <sup>(8,9)</sup>

### 3.15 Conservación

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños. No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes. Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. No deseche ningún medicamento a través de aguas residuales o residuos domésticos. Pregúntele a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente. <sup>(8,9)</sup>

### 3.16 Seguridad.

#### 3.16.1 Acontecimientos vasculares trombóticos.

En pacientes con ERC que no recibieron diálisis, los acontecimientos de TVP fueron poco frecuentes; se produjeron en un 1,0 % (0,6 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de roxadustat y en un 0,2 % (0,2 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de placebo. En pacientes con ERC que recibieron diálisis, se produjeron acontecimientos de TVP en un 1,3 % (0,8 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de roxadustat y en un 0,3 % (0,1 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de AEE.

En pacientes con ERC que recibieron diálisis, se produjo trombosis del acceso vascular en un 12,8 % (7,6 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de roxadustat y en un 10,2 % (5,4 pacientes por 100 paciente-años de exposición) en el grupo de AEE. <sup>(8,9)</sup>

### 3.17 Eficacia

#### TRATAMIENTO CON ROXADUSTAT EN PACIENTES CON ANEMIA RELACIONADA CON ERC QUE NO SE SOMETEN A DIÁLISIS

Este estudio se realizó en 163 sitios en los Estados Unidos, América del Sur, Australia, Nueva Zelanda y Asia, en un periodo de tiempo que comprendió del año 2012 a 2018, con una muestra de 922 pacientes. En el estudio se demostró que Roxadustat corrigió y mantuvo la hemoglobina y fue bien tolerado en pacientes con anemia relacionada con la ERC que no se sometieron a diálisis. En un estudio aleatorizado global de fase 3 en el que adultos con ERC en estadio 3-5 que no estaban en diálisis recibieron Roxadustat o placebo. Los pacientes recibieron dosis inicialmente tres veces por semana; la dosis se ajustó para lograr un nivel de hemoglobina  $\geq 11,0$  g/dl, seguido de una titulación para el mantenimiento. Los criterios de valoración primarios fueron el cambio en la hemoglobina (semanas 28 a 52) y la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta de hemoglobina (hemoglobina  $\geq 11,0$  g/dl y aumento  $\geq 1,0$  g/dl [valor inicial  $> 8,0$  g/dl], o aumento  $\geq 2,0$  g/dl) [basal  $\leq 8,0$  g/dl] (semana 24). Se registraron los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) y los eventos adversos graves (TESAE).

El 92,3 % (564/611) de los pacientes tratados con Roxadustat y el 89,5 % (273/305) de los pacientes tratados con placebo informaron TEAE, lo que corresponde a tasas de incidencia de 554,4 y 594,5/100 PEY. Los TEAE más comunes en el grupo de Roxadustat o placebo fueron hiperpotasemia (13,6 frente a 12,5/100 PEY), estreñimiento (12,2 frente a 10,3/100 PEY), infección viral del tracto respiratorio superior (16,9 frente a 15,4/100 PEY), infección respiratoria superior infección del tracto (12,8 frente a 18,0/100 PEY) e hipertensión (11,3 frente a 10,1/100 PEY). Las tasas de incidencia de TESAE fueron 74,2 y 66,0/100

PEY entre los pacientes tratados con Roxadustat versus placebo. Las tasas de incidencia de TESAЕ mortales fueron 3,8 y 2,9, respectivamente.<sup>(12)</sup>

#### TRATAMIENTO CON ROXADUSTAT EN PACIENTES CON ANEMIA RELACIONADA CON ERC INCIDENTES EN DIÁLISIS

Este estudio se realizó en los Estados Unidos, Rusia y Hong Kong de acuerdo con la Declaración de Helsinki, y contó con una muestra de 60 pacientes, dicho estudio fue publicado en el año 2015.

Este ensayo clínico de fase 2 es el primer estudio de corrección de Hb informado con un HIF-PHI oral en pacientes con incidentes de diálisis anémicos sin tratamiento previo con análogos de eritropoyetina. El Roxadustat HIF-PHI aumentó la Hb media en  $\geq 2,0$  g/dl dentro de las 7 semanas de tratamiento, independientemente del nivel inicial de Hb, el estado de reposición de hierro, el régimen de suplementos de hierro, el estado inflamatorio (PCR) y la modalidad de diálisis, mientras que redujo los niveles de hepcidina, aumentando así la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis. Se observó una mayor respuesta de Hb en las cohortes que recibieron suplementos de hierro (en grados similares tanto con hierro oral como IV) que, en la cohorte sin hierro en las últimas 4 semanas del período de tratamiento, durante las cuales las dosis de Roxadustat no difirieron entre las cohortes.<sup>(13)</sup>

#### 3.18 Farmacovigilancia

El Roxadustat es un fármaco de reciente autorización en Europa y actualmente no cuenta con registro sanitario en El Salvador<sup>(14)</sup>, por ese motivo, es importante obtener más datos de seguridad que deriven de estudios de post-autorización y fármaco vigilancia activa que permitan complementar la información de seguridad y esta esté disponible una vez el fármaco sea autorizado en El Salvador para el tratamiento de la anemia asociada a ERC.

### 3.19 LINEAMIENTOS TÉCNICOS PARA ACTIVIDADES DE FARMACOVIGILANCIA.<sup>(15)</sup>

La Farmacovigilancia permite dar seguimiento a la seguridad y efectividad de los medicamentos una vez comercializados, es decir que permite identificar y valorar los efectos del uso agudo y crónico de los medicamentos en el conjunto de la población o en los subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos. Ningún medicamento es intrínsecamente seguro, debido a que previo a la aprobación de un medicamento para su comercialización se efectúan estudios clínicos en grupos limitados de pacientes y sometidos a condiciones controladas, debido a esto no es posible conocer todos los efectos de los medicamentos y es en el momento de su comercialización cuando inician las actividades de farmacovigilancia, identificando la amplia gama de reacciones adversas que aparecen durante el ciclo de vida del medicamento.

### 3.20 GUÍA PARA LA NOTIFICACION DE LAS SOSPECHAS DE RAM y ESAVI<sup>(15)</sup>

#### 3.20.1 Clasificación de las reacciones adversas según su seriedad (o desenlace)

Serias (graves) Cualquier manifestación que se presenta con la administración de un medicamento, y que:

- Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente,
- Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria,
- Es causa de discapacidad persistente o significativa, y
- Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

No serias (no graves) Cualquier evento, sospecha y reacción adversa que no cumplan los criterios de seriedad o gravedad, especificada anteriormente. Otras clasificaciones de RAM, ESAVI y errores de medicación.

### 3.20.2 Qué se debe notificar al Centro Nacional de Farmacovigilancia

- Se debe notificar las sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).
- Los eventos supuestamente atribuibles a vacunación e inmunización (ESAVI).
- Otros problemas relacionados a medicamentos, siempre y cuando generen daño al paciente, incluidos la dependencia, el abuso, el mal uso, errores de medicación.
- Falta de eficacia. Sobre todo, los grupos de medicamentos con potencial de desarrollar resistencia, productos biológicos, biotecnológicos, anticonceptivos, innovaciones terapéuticas.
- Casos de intoxicación por uso de medicamentos,
- Se deberá notificar toda sospecha de RAM o ESAVI o PRM de las que se tenga conocimiento, dando prioridad a las reacciones graves o inesperadas y a todas aquellas de medicamentos de reciente comercialización en el país.

### 3.20.3 Quiénes deben notificar las sospechas de RAM, ESAVI y PRM

- Todos los profesionales de la salud.
- Instituciones del Sistema Nacional de Salud que prestan servicios de salud (MINSAL, ISSS, ISBM, FOSALUD, COSAM, ISRI).
- Propietarios de Establecimientos de Salud Privados con o sin fines de lucro que tengan contratados a los profesionales de salud.
- Los Titulares de Registro Sanitario (TRS) de los medicamentos.
- Para el caso de las droguerías o distribuidores y los importadores, deben reportar las notificaciones de RAM a los TRS de los productos que comercializan. En el caso de los pacientes que experimenten una reacción adversa a medicamentos o por la aplicación de una vacuna, podrán informar

a su médico o profesional de la salud, para que este lo reporte al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

#### 3.20.4 Tiempos establecidos para la notificación y seguimiento de las sospechas de reacciones adversas al centro nacional de farmacovigilancia.

- Las sospechas de RAM y ESAVI, PRM y su seguimiento deberán comunicarse al Centro Nacional de Farmacovigilancia, según los tiempos establecidos en el RTS Productos Farmacéuticos. Medicamentos Para Uso Humano. Farmacovigilancia. Este documento puede consultarse en el sitio web: [cnfv.salud.sv](http://cnfv.salud.sv), ACCESOS DIRECTOS: “Marco Normativo”, y refiere lo siguiente: Las sospechas de RAM y ESAVI serias (graves) a medicamentos, se deberán comunicar al Centro Nacional de Farmacovigilancia dentro de las 72 horas de conocerse el hecho. Las demás sospechas de reacciones adversas deberán notificarse dentro del plazo de 10 días hábiles.

#### 3.20.5 Criterios mínimos para la notificación de las sospechas de RAM y ESAVI.

Todas las notificaciones, deben contar como mínimo con los siguientes datos:

- Paciente individualizable.
- Identificación del medicamento sospechoso y la fecha de inicio y término de su administración.
- Descripción de la sospecha de la RAM, ESAVI o PRM, y su fecha de inicio, e Información de contacto del notificador.

#### 3.20.6 Formas de notificación según sistema disponible

Las formas de notificación al Centro Nacional de Farmacovigilancia, son las siguientes:

#### 3.20.6.1 Sistema de Notificación en Línea:

- El sistema en línea, está destinado a facilitar el proceso de notificación de los profesionales de la salud de centros asistenciales; y contribuye al sistema de registro nacional del CNFV y favorece la gestión interna de las notificaciones y la comunicación. La notificación en línea la pueden realizar los centros asistenciales, titulares de registro sanitario y otros usuarios. Al tener conocimiento de una sospecha de RAM, ESAVI o un problema relacionado a medicamentos, ingresar en el sitio web: [cnfv.salud.sv](http://cnfv.salud.sv), ACCESO DIRECTO:” Hoja RAM-ESAVI electrónica en línea” y llenar el reporte de Reacción Adversa a Medicamentos CNFV (hoja amarilla electrónica)”. Los profesionales que se desempeñen al interior de una institución de salud pública o privada, deberán imprimir el reporte y entregar una copia de la notificación realizada mediante la hoja amarilla electrónica, al referente de farmacovigilancia de su institución, para documentarla en una base de datos para procesamiento y seguimiento de la misma. Para la Industria Farmacéutica también se aceptarán notificaciones en formato XML enviados al correo [farmacovigilancia@salud.gob.sv](mailto:farmacovigilancia@salud.gob.sv), o en cualquier medio digital: pendrive (USB), CD, DVD, enviados al CNFV con una carta de sometimiento.

#### 3.20.6.2 Sistema de Notificación en Papel:

- Los profesionales de la salud que tengan conocimiento de una sospecha de RAM podrán llenar el formulario en papel de “Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos” (ver anexo 2) y si se trata de ESAVI, el respectivo “Formulario de Notificación de ESAVI”, según corresponda, disponibles en los establecimientos del MINSAL o en archivo pdf en el sitio web: [cnfv.salud.sv](http://cnfv.salud.sv) en ACCESOS DIRECTOS, para ser descargado e imprimir la hoja en papel.



Las notificaciones en papel podrán ser enviadas por uno de los siguientes medios:

- Correo electrónico, como archivo adjunto, a la dirección [farmacovigilancia@salud.gob.sv](mailto:farmacovigilancia@salud.gob.sv),
- Correspondencia enviada por mensajería al Centro Nacional de Farmacovigilancia: Blvd Merliot y Av. Jayaque, Urb. Jardines del Volcán, Edificio DNM, 2ª Planta, Ciudad Merliot, Santa Tecla, La Libertad, y
- Fax: +503 2205-7284. Los profesionales que trabajen para una institución de salud, pública o privada, deberán entregar la notificación en papel, al referente de farmacovigilancia de su institución para documentarla y enviarla por cualquiera de los 3 medios antes mencionados.

La guía para el referente de farmacovigilancia, así como también información adicional a lo que en el presente trabajo se proporciona, puede encontrarse en [http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos\\_tecnicos\\_actividades\\_farmacovigilancia.pdf](http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_tecnicos_actividades_farmacovigilancia.pdf)

## **CAPÍTULO IV**

### **DISEÑO METODOLOGICO**

## **4.0 DISEÑO METODOLÓGICO**

### **4.1 TIPO DE ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO**

El presente trabajo de investigación es del tipo bibliográfico debido que trata de dar respuesta a un problema través de un enfoque teórico, fundamentado en una exhaustiva investigación bibliográfica a través de las diferentes fuentes de información confiables como; el sitio oficial de la agencia europea de medicamentos, electronic medicines compendium(emc), Drugbank, Google académico, repositorio de la universidad de El Salvador entre otros.

### **4.2 TIPO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL**

Esta investigación es de tipo observacional, ya que se enfoca en la observación sin modificar la variable de investigación, para registrar todos los aspectos relacionados con el uso del fármaco roxadustat en pacientes con anemia asociada a enfermedad renal crónica.

#### 4.3 ESTRUCTURA DEL PROTOCOLO DE VIGILANCIA PARA LA IDENTIFICACIÓN Y NOTIFICACIÓN DE RAM DEL FARMACO ROXADUSTAT

Introducción:

Objetivos:

Alcance:

Definiciones:

Desarrollo:

Profesional de la salud	Actividades a realizar
Médicos	
Personal de enfermería	
Químico farmacéutico de la unidad de farmacia encargado de almacenamiento y dispensación medicamentos.	
Jefatura de farmacia	
Referente de farmacovigilancia	

Flujo de la información del proceso de notificación de RAM:

Recolección y procesamiento de datos:

Análisis de datos:

Información acerca de TVP y EP:

Interacciones con otros medicamentos:

recomendaciones:

## **CAPÍTULO V**

### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

## 5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

### PROTOCOLO DE VIGILANCIA PARA LA IDENTIFICACIÓN Y NOTIFICACIÓN DE RAM DEL FARMACO ROXADUSTAT

#### **Introducción:**

Los medicamentos si bien es cierto son imprescindibles para el tratamiento de las diferentes enfermedades que existen, y es importante aclarar que ,además de presentar beneficios a la salud, representan un riesgo latente que con el paso del tiempo se vuelve más frecuente, ya que pueden ser capaces de producir reacciones adversa que podrían variar de persona a persona, estas reacciones adversas pueden ser graves o no graves, pueden llegar a prolongar la estancia hospitalaria de un paciente e incluso causar la muerte.

Roxadustat es un fármaco fue aprobado el 18 de agosto de 2021 por la agencia europea de medicamentos para el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica, dado que ha demostrado en base a estudios clínicos ser eficaz y con un perfil de seguridad amplio, esto lo vuelve una excelente alternativa para el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica en pacientes debutantes o que actualmente reciben tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis.

El objetivo de este protocolo es brindar información oportuna para el manejo de las RAM asociadas al uso del fármaco roxadustat que pudieran surgir con su uso, sus interacciones con otros fármacos, fallas de calidad, además de proporcionar instrucciones a los profesionales de la salud que administran medicamentos, que monitorean al paciente, que dispensan medicamentos y el encargado de farmacovigilancia ,con el objetivo de identificar y notificar la reacciones graves como; trombosis de vena profunda y embolia pulmonar,

además, identificar y notificar cualquier otro efecto adverso no conocido, del cual se sospeche su relación con el uso del fármaco roxadustat.

**Objetivos:**

Brindar información oportuna para el manejo de las RAM asociadas al uso del fármaco roxadustat que pudieran surgir con su uso, fallas de calidad y sus interacciones con otros fármacos.

Proporcionar instrucciones a los profesionales de la salud para la identificación y correcta notificación de las reacciones adversas graves asociadas al uso del fármaco roxadustat.

**Alcance:**

El protocolo de farmacovigilancia para la identificación y notificación de RAM del fármaco roxadustat abarcara toda la red de hospitales del sector público y privado de EL salvador donde se dispense y administre el fármaco, independientemente de su uso en pacientes hospitalizados o ambulatorios.

**Definiciones:**

**Farmacovigilancia:** Es el conjunto de métodos, observaciones y disciplinas que permiten, durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento, detectar reacciones adversas y efectos farmacológicos o terapéuticos no previstos en las etapas previas de control y evaluación de los productos.<sup>(16)</sup>

**Reacción adversa a medicamento :**Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) son respuestas nocivas y no intencionadas a un fármaco administrado en dosis utilizadas normalmente en humanos para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para modificar una función fisiológica.<sup>(17)</sup>

**Falla de calidad:** Fallas en las especificaciones que deben cumplir las especialidades medicinales originadas durante su manufactura, siendo el laboratorio productor responsable de ellas.<sup>(18)</sup>

**Interacción medicamentosa:** Modificación cuantitativa o cualitativa del efecto de un fármaco causada por la administración simultánea o sucesiva de otro.<sup>(19)</sup>

**Paciente ambulatorio:** Paciente que visita un establecimiento de atención de la salud por razones de diagnóstico o tratamiento sin pasar la noche en el mismo. A veces, se llama paciente de día o paciente diurno.<sup>(20)</sup>

Es un paciente ambulatorio si está recibiendo servicios del departamento de emergencia, servicios de observación, cirugía ambulatoria, pruebas de laboratorio, rayos X, o cualquier otro servicio hospitalario y el médico no ha escrito una orden para admitirlo en un hospital como paciente hospitalizado.<sup>(21)</sup>

**Trombosis de vena profunda:** La trombosis venosa profunda (TVP) se define como la formación de un coágulo de sangre dentro del sistema venoso profundo que ocurre con mayor frecuencia en los miembros inferiores, pero también puede ocurrir en otros lugares como brazos y abdomen.<sup>(22)</sup>

**Embolia pulmonar:** También llamada enfermedad tromboembólica venosa, consiste en la formación de trombos en el sistema circulatorio venoso que pueden ser liberados en la circulación general y llegar a las arterias pulmonares. El trombo puede desarrollarse en un vaso sanguíneo en cualquier parte del cuerpo, a menudo en la pierna.<sup>(23)</sup>

**Evento adverso (EA):** Cualquier manifestación clínica o biológica no deseada que se presente durante el tratamiento con un medicamento o especialidad medicinal, el cual no tiene necesariamente una relación de causalidad con el tratamiento realizado o con el estudio clínico en ejecución.<sup>(16)</sup>



**Medicamento:** Es toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra.<sup>(24)</sup>

**Trombocitopenia:** Disminución en la producción de plaquetas, debido a mecanismos inducidos por fármacos como: supresión medular o aclaramiento plaquetario periférico.<sup>(25)</sup>

**Sincope:** Pérdida transitoria de conciencia que cursa con recuperación espontánea y sin secuelas que se debe a una hipoperfusión cerebral general y transitoria.<sup>(26)</sup>

**Disnea:** Dificultad para respirar.<sup>(27)</sup>

**Ortopnea:** Es una variedad de disnea que denota un grado avanzado de insuficiencia cardíaca, se caracteriza por aparecer en decúbito y los enfermos para evitarla aumentan el número de almohadas.<sup>(28)</sup>

**Hemoptisis:** Es la expectoración de sangre proveniente del árbol traqueobronquial.<sup>(29)</sup>

**Desarrollo<sup>(30)</sup>:**

Cuadro N°3. Actividades a realizar por el personal de salud

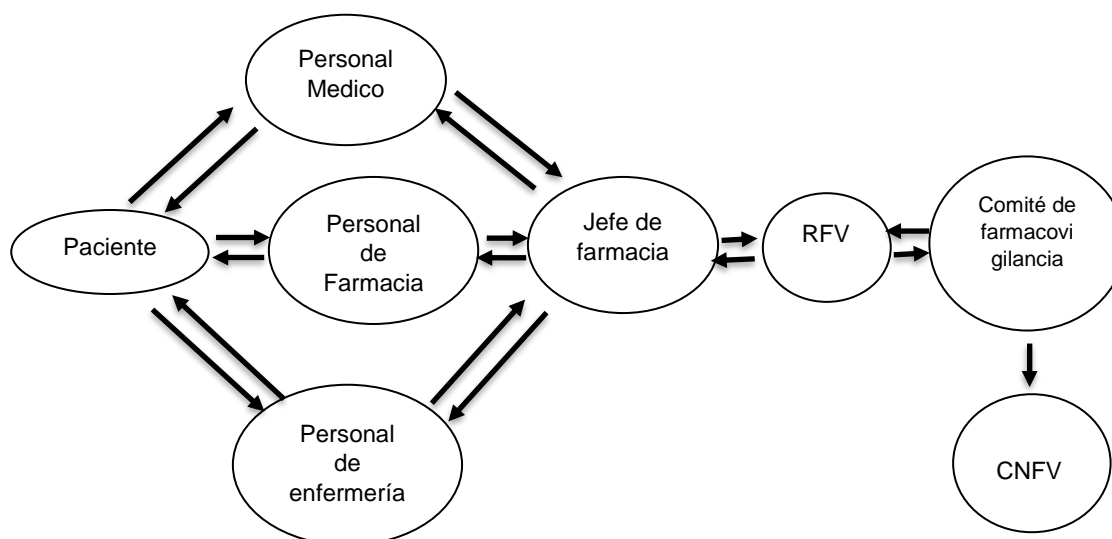
Profesional de la salud	Actividades a realizar
Médicos	<p>-Identificar las reacciones adversas graves y no graves, conocidas y no conocidas asociadas al uso del fármaco roxadustat y todas aquellas reacciones adversas de las cuales se sospeche que han derivado de una interacción medicamentosa.</p> <p>-Notificar mediante un formulario simple (ver anexo 3) las sospechas de reacciones adversas asociadas con el</p>

	uso del fármaco roxadustat a la jefatura farmacia.
Personal de enfermería	<p>-Comunicar al Químico Farmacéutico a cargo de la farmacia ante cualquier sospecha de reacción adversa, diagnóstico alarmante relacionado al fármaco roxadustat, que puedan presentarse en el hospital, haciendo uso de un formulario simple (ver anexo 3).</p> <p>-Identificar y notificar a la jefatura de farmacia cualquier sospecha de falla de calidad detectada en el proceso de dispensación del fármaco roxadustat haciendo uso del formulario para notificación de fallas de calidad (ver anexo 4).</p>
Químico farmacéutico de la unidad de farmacia encargado de almacenamiento y dispensación medicamentos.	<p>-Identificar cualquier problema relacionado con la calidad del fármaco previo a su almacenamiento y su posterior dispensación.</p> <p>-Notificar al encargado de la unidad de farmacia las fallas de calidad detectadas haciendo uso del formulario para notificación de fallas de calidad (ver anexo 4).</p>
Jefatura de farmacia	<p>-Recibe y revisa los formularios simples, formularios de fallas de calidad de medicamentos provenientes del personal médico, personal de enfermería y personal de farmacia.</p> <p>- Determina si las posibles sospechas de RAM detectadas por personal médico y enfermería requieren o no ser notificadas.</p>

	<p>- Comunica al referente de farmacovigilancia las sospechas de RAM o fallas de calidad, para notificación y gestión.</p>
Referente de farmacovigilancia	<p>-Recibe las notificaciones de sospechas de RAM o falla de calidad en formulario establecido (ver anexo 3 y 4), revisando que este contenga la información mínima necesaria.</p> <p>-Comunica al comité de farmacovigilancia de la institución acerca de las reacciones adversas graves asociadas al uso del fármaco roxadustat que ameritan ser discutidas para el tratamiento, prevención y análisis del riesgo-beneficio del fármaco.</p> <p>-Completa la información de reacción adversa RAM requerida en el formulario de notificación de sospecha de RAM SP-01. POE02.FOR02 Versión 1. (ver anexo 2)</p> <p>- Envía las notificaciones de sospecha de RAM, denuncias de falla de calidad al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF)</p> <p>- El referente de farmacovigilancia podrá notificar a través del sistema de notificación en línea proporcionado por CNFV Noti-FACEDRA, accediendo a través de la dirección web <a href="http://www.notificacentroamerica.net">www.notificacentroamerica.net</a>.</p> <p>-Deberá llevar un registro de las notificaciones generadas, con copia de los formularios de notificación de sospecha de reacción adversa del sistema de notificación en papel, así</p>

	como también deberá descargar del portal Noti-FACEDRA el reporte de notificación generado.
--	--

### Flujo de información del proceso de notificación de RAM:



### RECOLECCION Y PROCESAMIENTO DE DATOS:

Los profesionales de salud son los responsables encargados de recolectar toda la información de los eventos adversos de los pacientes por el uso de roxadustat y notificarlos por medio de formatos ya establecidos. Redactar toda la información posible del evento adverso de acuerdo a los sucesos descritos por el paciente. Se debe tomar en cuenta el flujo de la información, dado que cada uno de los profesionales de salud tiene una actividad a realizar ya establecida ante la notificación de eventos adversos, en el procesamiento de datos es importante definir las características clínicas, la procedencia o residencia del posible evento adverso y las características de este. La notificación sobre el posible efecto

adverso es fundamental para establecer si existe o no relación causal entre el fármaco roxadustat y el efecto adverso.

El referente de farmacovigilancia debe llevar a cabo un proceso de verificación que consistirá en la verificación de los datos a ingresar para la notificación de sospecha de RAM, así como el seguimiento y evaluación de dicho proceso.

### **ANALISIS DE LA INFORMACIÓN:**

Los casos recibidos serán analizados respecto a la gravedad de la sospecha del evento adverso. En caso de hospital, se evaluará en reunión de comité de farmacovigilancia.

#### **NO SERIOS:**

Leves: manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante o que no justifican suspender el tratamiento con roxadustat. Ejemplo: Diarrea, Mareos, Vomito, estreñimiento, dolor de cabeza, insomnio, hiperpotasemia.

Moderados: Son manifestaciones clínicas importantes sin amenaza inmediata para la vida del paciente pero que requieren de medidas terapéuticas o la suspensión inmediata del tratamiento con roxadustat. Ejemplo: Septicemia, Hipertensión, trombosis del acceso vascular (VAT), hiperbilirrubinemia.

#### **SERIOS:**

Manifestaciones clínicas que amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos o hasta la muerte.

**Reacciones adversas consideradas serias:**

- Trombosis de vena profunda
- Embolia pulmonar

**Trombosis de vena profunda** <sup>(31)</sup>

Es considerada un efecto adverso serio debido a que el coagulo que se forma en una vena profunda generalmente de miembros inferiores, pueden desprenderse y trasladarse a través del torrente sanguíneo para alojarse en los pulmones y, de este modo, bloquear el flujo sanguíneo dando lugar a una embolia pulmonar.

**Síntomas:**

- Aumento del diámetro de una extremidad inferior (edema) acompañado de enrojecimiento
- Dolor en una pierna que aumenta con el caminar
- Congestión de la red venosa cutánea.
- Dolor en una pantorrilla, desencadenado por la dorsiflexión pasiva del pie.

**Embolia pulmonar** <sup>(31,32)</sup>

Los pacientes que se presentan con Trombosis de vena profunda (TVP) deben ser tratados, de no hacerlo, podría complicarse y derivar en una embolia pulmonar mortal (infarto pulmonar).

La embolia pulmonar es un cuadro serio que podría causar daño permanente en los pulmones y lesiones en otros órganos del cuerpo por no recibir suficiente oxígeno.

**Síntomas**

- Disnea (de reposo o esfuerzo)
- Ortopnea
- Dolor pleurítico

- Dolor torácico no pleurítico
- Tos
- Hemoptisis
- Sincope
- Mareo

### **Interacción con otros medicamentos:**

#### **Quelantes de fosfato y otros productos que contienen cationes multivalentes**

Roxadustat puede formar un quelato con cationes multivalentes como los quelantes de fosfato u otros productos que contienen calcio, hierro, magnesio o aluminio. La administración escalonada de quelantes de fosfato (al menos con 1 hora de diferencia) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a roxadustat en pacientes con ERC.

#### **Modificadores de la actividad CYP2C8 o UGT1A9.**

Roxadustat es un sustrato de CYP2C8 y UGT1A9. La administración conjunta de roxadustat con gemfibrozilo (inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) o probenecid (inhibidor de UGT y OAT1/OAT3) en sujetos sanos aumentó el AUC de roxadustat en 2,3 veces y la  $C_{m\acute{a}x}$  en 1,4 veces. Es preciso monitorizar los niveles de Hb al iniciar o suspender el tratamiento concomitante con gemfibrozilo, probenecid, otros inhibidores o inductores potentes de CYP2C8 u otros inhibidores potentes de UGT1A9.<sup>(8,9)</sup>

## Recomendaciones

- Informar al paciente ambulatorio acerca de los posibles efectos adversos leves que no representan un peligro para la salud, pero que ameritan ser notificados, y hacer énfasis en aquellas que pueden llegar a ser graves y poner en peligro la vida del paciente.
- Recomendar al paciente que, en caso de presentar cualquier síntoma grave atribuido al uso del fármaco roxadustat, incluso si aún no tiene la certeza de su causalidad, deberá acercarse al centro médico donde fue atendido.
- Recomendar al paciente el no automedicarse para evitar las posibles interacciones medicamentosas.
- Realizar seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes que manifiesten eventos adversos asociados al fármaco roxadustat.
- En caso de confirmarse una trombosis de vena profunda, debe iniciarse el tratamiento anticoagulante, según indicación médica, ejemplos: Heparinas de bajo peso molecular (muy limitado debido a su alto costo), heparina no fraccionada a dosis bajas (importante el tener en cuenta que, debe ser una TVP confirmada, debido a las consecuencias potencialmente graves como la trombocitopenia inducida por heparina en casos de origen no trombótico), Warfarina, Tratamiento con Rivaroxabán.
- Informar al paciente de que en caso necesite atención médica para el tratamiento de otra afección desligada a su enfermedad, en un centro médico diferente, informe al médico que está en un tratamiento con roxadustat, y en caso de ya ser tratado por una TVP, informar que recibe tratamiento anticoagulante, con el fin de evitar cualquier interacción con otro fármaco.



## **DISCUSION DE RESULTADOS**

La propuesta de un protocolo de vigilancia para el manejo de las RAM surge de la necesidad de avanzar cada vez más en materia de farmacovigilancia en El Salvador, a través de actividades de farmacovigilancia que ayuden no solo a mitigar problemas relacionados al uso de fármacos, sino que también ayuden a prevenirlos.

El protocolo de vigilancia para el manejo de las RAM asociadas al uso del fármaco roxadustat fue diseñado con toda la información necesaria, de forma clara y simple, de forma que, para el profesional de la salud que haga uso del mismo pueda guiarse fácilmente en cualquier situación o evento que pueda surgir relacionado al uso de roxadustat en pacientes con anemia asociada a enfermedad renal crónica.

El diseño del protocolo de vigilancia consta de una introducción con una breve explicación del problema, objetivos, alcance, definiciones de la terminología usada en el cuerpo del protocolo, desarrollo en el cual se describen las actividades a realizar por el profesional de la salud de acuerdo a su función dentro del hospital, flujo de información donde se detalla de forma resumida las interacciones entre paciente-profesional de la salud, información para la recolección y procesamiento de datos, así como también para su respectivo análisis, información acerca de los síntomas asociados a una trombosis de vena profunda o una embolia pulmonar, las posibles interacciones medicamentosas del fármaco roxadustat y recomendaciones a tomar en cuenta para la prevención de situaciones que pongan en peligro la salud del paciente.

## **CAPÍTULO VI**

## **CONCLUSIONES**

## 6.0 CONCLUSIONES

1. Roxadustat es una excelente opción terapéutica para tratar la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Su eficacia y seguridad hacen que mejore la calidad de vida de los pacientes ambulatorios. Su uso puede marcar una gran diferencia en el manejo de esta enfermedad, ofreciendo resultados sostenibles a largo plazo.
2. Roxadustat es un fármaco recientemente aprobado en Europa para el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Aunque no está disponible en El Salvador, la Dirección Nacional de Medicamentos podría permitir su introducción en el futuro debido al reconocimiento de decisiones de agencias reguladoras de alto nivel como la EMA. Por lo tanto, es importante recopilar información de farmacovigilancia para garantizar su seguridad.
3. Roxadustat ha demostrado ser una alternativa eficaz para el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica, pero siempre existe un riesgo latente con su uso, y es por ello que, es importante tener en cuenta información acerca de las contraindicaciones, advertencias y precauciones, los riesgos importantes identificados, para así implementar actividades de farmacovigilancia que contribuyan a asegurar el correcto uso del fármaco y de esta forma prevenir situaciones que puedan poner en riesgo la salud de los pacientes.

## **CAPÍTULO VII**

### **RECOMENDACIONES**

## 7.0 RECOMENDACIONES

1. Se recomienda a la Dirección Nacional de medicamentos tomar en cuenta el presente protocolo al momento de realizar el registro de roxadustat.
2. Se recomienda tanto a la Dirección Nacional de medicamentos como al Centro nacional de farmacovigilancia, recopilar información sobre el comportamiento del fármaco roxadustat en pacientes tratados, a través de una observación post-autorización del fármaco en el país.
3. Se recomienda a las autoridades correspondientes en materia de salud como Ministerio de salud, Instituto Salvadoreño del Seguro Social, Dirección Nacional de Medicamentos, Centro Nacional de Farmacovigilancia, promover actividades de concientización sobre la notificación oportuna de reacciones adversas a medicamentos, así como también, brindar los mecanismos de fácil acceso para la notificación espontanea por parte del paciente.
4. Se recomienda a los centros hospitalarios que el departamento de farmacia promueva la notificación espontanea de reacciones adversas a medicamentos por parte del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. DrugBank. Roxadustat [Internet]. DrugBank En línea. 2022 [citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB04847>
2. Aparicio-Hernández R, García-Luque A, Sánchez-de-Castro M, García-Cerezuola M, Aparicio-Hernández R, García-Luque A, et al. Evaluación positiva de medicamentos: abril, mayo y junio 2020. Sanidad Militar. septiembre de 2020;76(3):177-82.
3. Índice WHOCC - ATC/DDD [Internet]. [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=B03XA&showdescription=no](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B03XA&showdescription=no)
4. Li ZL, Tu Y, Liu BC. Treatment of Renal Anemia with Roxadustat: Advantages and Achievement. Kidney Dis (Basel). marzo de 2020;6(2):65-73.
5. Public Health - European Commission [Internet]. Union Register of medicinal products. [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1574.htm>
6. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, et al. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. Atención Primaria. 1 de enero de 2018;50(1):60-4.
7. Nacho. Reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de junio 2021 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2021 [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-chmp/2021-boletin-chmp/reunion-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-chmp-de-junio-2021/>
8. Evrenzo (roxadustat) film coated tablets - Patient Information Leaflet (PIL) - (emc) [Internet]. [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/12835/pil>
9. evrenzo-epar-product-information\_es.pdf [Internet]. [citado 25 de agosto de 2022]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_es.pdf)
10. Prot\_000.pdf [Internet]. [citado 21 de enero de 2023]. Disponible en: [:// https clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/98/NCT04410198/Prot\\_000.pdf](https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/98/NCT04410198/Prot_000.pdf)

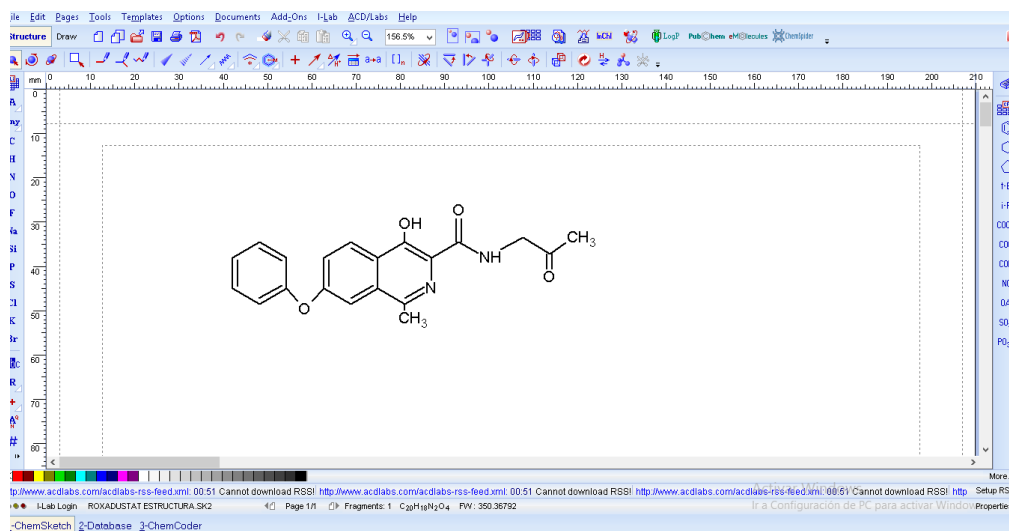
11. tesis\_n6372\_Maltaneri.pdf [Internet]. [citado 21 de enero de 2023]. Disponible en: [https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis\\_n6372\\_Maltaneri.pdf](https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis_n6372_Maltaneri.pdf)
12. Coyne DW, Roger SD, Shin SK, Kim SG, Cadena AA, Moustafa MA, et al. Roxadustat for CKD-related Anemia in Non-dialysis Patients. *Kidney International Reports*. 1 de marzo de 2021;6(3):624-35.
13. Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, Shutov E, Kumbar LM, Gurevich K, et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *JASN*. 1 de abril de 2016;27(4):1225-33.
14. Expediente Electrónico [Internet]. [citado 26 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/servicios-m/en-linea/expediente-electronico>
15. lineamientos\_tecnicos\_actividades\_farmacovigilancia.pdf [Internet]. [citado 26 de agosto de 2022]. Disponible en: [http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos\\_tecnicos\\_actividades\\_farmacovigilancia.pdf](http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_tecnicos_actividades_farmacovigilancia.pdf)
16. Vasen W, Fiorentino RML. FARMACOVIGILANCIA UNA HERRAMIENTA POCO UTILIZADA. 2006;
17. Cárdenas C, Arellano J, Alfaro P, Faúndez E, Le-Bert M, Calderon C, et al. Protocolo de Farmacovigilancia a Reacciones de Hipersensibilidad a Medicamentos: Resultados de su Aplicación en 5 Centros de Santiago. *Rev Chilena Dermatol*. 2010;26(2):131,132,133,134,135,136,137.
18. glosario\_fvg.pdf [Internet]. [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/glosario\\_fvg.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/glosario_fvg.pdf)
19. Morales-Olivas FJ, Estañ L. Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. *Medicina Clínica*. 1 de julio de 2006;127(7):269-75.
20. Definición de paciente ambulatorio - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/paciente-ambulatorio>
21. ¿Es un paciente hospitalizado o ambulatorio.pdf [Internet]? [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.medicare.gov/publications/11435-S-Inpatient-or-Outpatient.pdf>

22. Sánchez - TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.pdf [Internet]. [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc144p.pdf>
23. Embolismo pulmonar: Síntomas, diagnóstico y tratamiento. Clínica Universidad de Navarra [Internet]. [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/embolismo-pulmonar>
24. Medicamentos | DELS [Internet]. [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://salud.gob.ar/dels/entradas/medicamentos>
25. Noda GS, Rojas SA, Hernández AB. Trombocitopenia inducida por fármacos.
26. Moya-i-Mitjans Á, Rivas-Gándara N, Sarrias-Mercè A, Pérez-Rodón J, Roca-Luque I. Síncope. Revista Española de Cardiología. 1 de agosto de 2012;65(8):755-65.
27. Rangel A, Basave MN. Disnea. Rev Mex Cardiol. 2002;13(1):39-42.
28. Merino-Chaves J, Merino-Muxika JM. Disnea de decúbito o clinostática y ortopnea. Gaceta Médica de Bilbao. 22 de octubre de 2019;116(3):149-50.
29. Chiluiza C, García A, Quezada Loaiza CA. Hemoptisis. Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2019;12(88):5161-9.
30. Lineamientos técnicos para la farmacovigilancia de los medicamentos de uso off-label utilizados en pacientes ingresados por COVID-19 [Internet]. CNFV. [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://cnfv.salud.gob.sv/download/lineamientos-tecnicos-para-la-atencion-clinica-de-personas-con-covid-19-tercera-edicion/>
31. Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does This Patient Have Deep Vein Thrombosis? 2005;279(14).
32. García-Sanz MT, Pena-Alvarez C, González-Barcala FJ. Trombo-embolismo pulmonar: necesitamos sospecha clínica. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. abril de 2012;35(1):115-20.





**ANEXOS**

## Anexo N°1 Construcción de estructura química del roxadustat en programa ChemSketch (Elaboración propia)



Anexo N°2 Formulario de notificación de sospecha de RAM<sup>(10)</sup>

 <b>MINISTERIO DE SALUD</b> <b>CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA</b> <b>NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO</b> <b>Formulario SP-01.POE02.FOR02 Versión 01</b>				
Código de registro: _____	Fecha de notificación: _____			
(Espacio exclusivo CNFV)				
<b>I. Información del Paciente.</b>				
Nombre y Apellido:	Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>			
Número de expediente clínico:	edad (años):	Peso: _____ Kg.		
<b>II. Datos Clínicos</b>				
Paciente: Hospitalizado <input type="checkbox"/> Ambulatorio <input type="checkbox"/> Emergencia <input type="checkbox"/>				
Indicación de uso (Diagnóstico):				
Antecedentes clínicos:				
Exámenes de Laboratorio:				
<b>III. Tratamiento</b>				
Nombre del medicamento sospechoso	Dosis diaria	Vía de Admón.	Fecha de Inicio	Fecha de Finalización
Medicamentos concomitantes				
<b>IV. Descripción de las Reacciones Adversas</b>				
Reacciones Adversas	Fecha de Inicio	Fecha de Finalización	Desenlace de la RAM (letal, recuperado, secuelas)	
¿Desapareció la reacción adversa al suprimir el medicamento sospechoso? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>				
¿Reapareció la reacción al reiniciar el medicamento sospechoso? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>				
<b>V. Información del Medicamento Sospechoso</b>				
Nombre Genérico:	Concentración :			
Forma farmacéutica:	Presentación:			
Nombre comercial:	Lote:			
Fabricante:	Vencimiento:			
<b>VI. Notificador:</b>				
Nombre completo:	Profesión:			
Correo electrónico:	Teléfono:			
Nombre del Establecimiento:				
_____ (Firma y sello del notificador)				




MINISTERIO DE SALUD  
CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA  
SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA  
Formulario SP-01.POE02.FOR02 Versión 01




**INSTRUCTIVO DE LLENADO DE LA HOJA DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA.**

1. **Código de registro:** Identificación para uso exclusivo del Centro Nacional de Farmacovigilancia.
  2. **Fecha de Notificación:** Corresponde a la fecha en la que se reporta la sospecha de reacción adversa.
- I. INFORMACIÓN DEL PACIENTE**
3. **Nombres y Apellidos:** Colocar el nombre completo del paciente con sus apellidos
  4. **Sexo:** Elegir la opción M para masculino y F para femenino
  5. **N° de expediente clínico:** Es el número de identificación del paciente
  6. **Edad:** Colocar la edad en años cumplidos y si es niño menor de un año en meses
  7. **Peso (Kg):** Anotar el peso del paciente en Kilogramos
- II. DATOS CLÍNICOS**
8. **Paciente:** Elegir si el paciente está hospitalizado o si llegó por consulta ambulatoria o de emergencia.
  9. **Indicación de uso (diagnóstico):** Anotar el motivo por el cual se le prescribió el medicamento al paciente.
  10. **Antecedentes Clínicos:** Indicar la historia clínica que se considere relevante
  11. **Exámenes de Laboratorio:** Especificar valores de los exámenes de laboratorio que puedan estar relacionados con la sospecha de reacción adversa.
- III. TRATAMIENTO**
12. **Nombre del medicamento sospechoso:** Anotar el nombre del medicamento sospechoso de causar la reacción adversa.
  13. **Medicamentos concomitantes:** Colocar todos los medicamentos que el paciente está tomando (aparte del medicamento reportado con sospecha de RAM).
  14. **Dosis Diaria:** Colocar la dosis diaria del medicamento sospechoso y concomitante administrado al paciente.
  15. **Vía de administración:** Colocar la vía por medio de la cual se le administró el medicamento sospechoso y concomitante al paciente.
  16. **Fecha de inicio:** Es cuando el paciente inició el tratamiento, anotar en números: el día, mes y año.
  17. **Fecha de finalización:** Es cuando el paciente finalizó o suspendió el tratamiento, anotar en números: el día, mes y año.
- IV. DESCRIPCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS**
18. **Reacciones Adversas:** Anotar los principales signos observados y síntomas reportados relacionados al medicamento sospechoso.
  19. **Fecha de inicio:** Es cuando el paciente inició con los síntomas y/o signos de las reacciones adversas, anotar en números: el día, mes y año.
  20. **Fecha de finalización:** Es cuando finalizaron los síntomas y/o signos de las reacciones adversas presentados en el paciente, anotar en números: el día, mes y año.
  21. **Desenlace de la RAM:** Detallar si la reacción adversa tuvo un resultado letal o si el paciente se recuperó con o sin secuelas.
- V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO**
22. **Nombre Genérico:** Anotar el nombre del medicamento según denominación común internacional.
  23. **Concentración:** Colocar mg (miligramos), g (gramos), mg/mL (miligramos/mililitro), U.I. (unidades internacionales), mcg (microgramos), etc.
  24. **Forma Farmacéutica:** Anotar según corresponda: tabletas, cápsulas, jarabe, suspensión oral, etc.
  25. **Presentación:** Anotar la cantidad o volumen contenido según corresponda, ejemplo: frasco x 120ml, blíster x 10 tabletas, etc.
  26. **Nombre comercial:** Escribir el nombre con el que se comercializa el medicamento.
  27. **Lote:** Anotar la combinación de letras, números o símbolos que sirven para su identificación.
  28. **Fabricante:** Detallar el nombre del Laboratorio que elabora el medicamento
  29. **Vencimiento:** Anotar la fecha de vencimiento del medicamento
- VI. NOTIFICADOR**
30. **Nombre:** Anotar el nombre completo del profesional de salud que ha efectuado la notificación.
  31. **Profesión:** Escribir el nombre de la profesión de la persona que reporta
  32. **Correo electrónico:** Detallar la dirección de correo electrónico
  33. **Teléfono:** Anotar el número de contacto (celular o fijo)
  34. **Nombre del Establecimiento:** Detallar el nombre del establecimiento de salud en el cual se originó la notificación.
  35. **Firma y sello del notificador:** En este espacio el notificador debe firmar y colocar el sello que lo identifica como profesional de salud inscrito en la junta de vigilancia respectiva.

Anexo N°3 Formulario Simple de notificación de RAM. (Elaboración propia)

 GOBIERNO DE EL SALVADOR MINISTERIO DE SALUD	<b>Formulario Simple de notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos</b>								Sello de farmacia
	HOSPITAL: _____ HOJA FSNRAM-23								
Nombre del paciente									N° Expediente
Medicamentos administrados	1	2	3	4	5	6	7	8	Especifique
Fármaco(s) Sospechoso(s) de Causar el (los) efecto(s) adverso(s)									
Efecto(s) adverso(s) detectado(s)									
Fecha de inicio del efecto adverso									
Nombre de quien notifica y firma								Fecha de notificación	

Anexo N°4 Formulario de notificación de fallas de calidad de medicamentos  
(Elaboración propia)

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	MINISTERIO DE SALUD				<b>Formulario de notificación de fallas De calidad de medicamentos</b>		Sello de Farmacia
	HOSPITAL: _____				HOJA FSNFCM-23		
Nombre del Fármaco					Lote:		
Forma farmacéutica	Solido	Semisólido	Líquido	Gaseoso	Fecha de fabricación		
Especificar forma farmacéutica (ej. comprimido, jarabe etc.)					Fecha de vencimiento		
Presentación					Laboratorio fabricante		
Falla de calidad detectada					Número de unidades afectadas		
Momento en que se detecta la falla de calidad	Almacenamiento		Dispensación		Administración		
Especificar							
En caso de haber sido detectada la falla de calidad post administración ¿causó reacción adversa al paciente? ¿influyo en la eficacia del fármaco? Especifique							
Nombre de quien notifica y firma						Fecha	