

DISPOSICIÓN N° 5358/2012 – BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA

Consultas Frecuentes

La Disposición N° 5358/2012 es de cumplimiento obligatorio para los Titulares de Autorización de Registro y Comercialización (TARC) de especialidades medicinales comercializadas en la Argentina, independientemente de su procedencia (literatura, estudios de postcomercialización, estudios de mercado, contactos telefónicos, etc.). El único caso en el que deberán reportarse ocurrencias por medicamentos no contemplados en el Registro de Especialidades Medicinales (R.E.M.) es el de aquellos autorizados a ingresar al país para uso compasivo.

1. Responsabilidades e Inspecciones:

1.1 Responsabilidades del Titular de Autorización de Registro y Comercialización (TARC):

- **Ante casos de transferencias de titularidad del registro de una especialidad medicinal, ¿cuál es la modalidad sugerida para cumplir con las obligaciones regulatorias, en materia de farmacovigilancia, durante el tiempo de transición?**

El Departamento de Farmacovigilancia aceptará lo pactado entre las partes en cuanto a la modalidad a ser utilizada, siempre y cuando se cumpla en tiempo y forma con las obligaciones del TARC establecidas en esta norma.

Se sugiere que, al momento de presentar el expediente de aprobación de la transferencia, se notifique al Departamento de Farmacovigilancia, contemplando los plazos implicados.

- **¿Cuáles son los plazos y formatos para la presentación de notificaciones de especialidades medicinales registradas y comercializadas en la Argentina?**

Las notificaciones de reacciones adversas deben corresponder a una situación clínica puntual. Por lo tanto, sus seguimientos deben aportar solo información nueva o complementaria relacionada con lo reportado inicialmente. No deben agregarse nuevas reacciones con diferentes fechas, ya que no son historias clínicas ni reportes de seguimiento de pacientes. Las reacciones deberán codificarse siempre utilizando el diccionario de terminología médica MedRA. Los plazos establecidos en la norma para su presentación son los siguientes acorde a su seriedad:

Sospecha de reacciones adversas serias	15 días corridos luego de recibirse la notificación	Formulario electrónico
Casos de muerte o amenaza de vida	7 días corridos luego de recibirse la notificación	Formulario electrónico

Exposición en el embarazo a medicamentos, asociada a reacción adversa	7 días corridos luego de recibirse la notificación	Formulario electrónico
Exposición en el embarazo a medicamentos, no asociada a reacción adversa	15 días corridos luego de recibirse la notificación	Formulario electrónico
Sospecha de reacciones adversas no serias	Presentación bimestral (*)	Formulario electrónico
Sospechas de reacciones adversas no relacionadas con el medicamento y casos desestimados por no contener la información mínima. Ambos casos independientemente de la seriedad.	Presentación semestral	Expediente incluyendo el formato que la compañía considere pertinente

Cabe aclararse que los reportes extraídos de la literatura, ocurridos en Argentina, siempre que no correspondan a publicaciones de este SNFVG, deben analizarse y presentarse, completando todos los campos del formulario online, incluyendo la cita bibliográfica. Si no puede identificarse un paciente en concreto, deberán presentarse dentro del expediente semestral, ya que no es posible cuantificar la incidencia de la reacción. Un reporte que sólo incluye la cita se eliminará de la base automáticamente.

(*) Queda a criterio de las compañías notificar los casos no serios al tomar conocimiento de los mismos, o bien notificarlos todos juntos al cumplirse el bimestre.

● **En caso de no contar con sospechas de reacciones adversas durante el bimestre en curso, ¿se debe notificar al Departamento?**

En estos casos, se deberá informar de tal situación al Departamento de Farmacovigilancia, por mail a la siguiente casilla: snfvg@anmat.gov.ar

● **En caso de que el TARC posea un formulario propio para la presentación de notificaciones serias, ¿puede continuar utilizándolo?**

Se solicita utilizar el formulario online, ya que el mismo se encuentra validado de acuerdo a normas internacionalmente reconocidas para la transferencia de datos de seguridad de los pacientes.

1.2 Responsabilidades del Responsable de Farmacovigilancia (RFV):

● **En caso de haber presentado con anterioridad los datos del responsable de farmacovigilancia, ¿debe enviarse nuevamente dicha información, incluyendo los datos de la persona suplente designada?**

Los TARC deben procurar mantener al Sistema Nacional de Farmacovigilancia actualizado, completando nuevamente el formulario de relevamiento de datos siempre que haya algún cambio.

En caso de requerirla, podrá solicitarla a la cuenta de correo oficial del Dpto: snfvg@anmat.gov.ar

- **¿Es posible tercerizar las actividades del RFV?**

Si, es posible. Cabe destacar que la responsabilidad legal derivada del cumplimiento de las obligaciones de Farmacovigilancia recae siempre en el TARC, en la figura del RFV. Éste debe asumir sus responsabilidades y obligaciones con respecto a las especialidades medicinales del TARC y, cuando sea necesario, asegurar la adopción de las medidas oportunas.

Desde nuestra visión reguladora, es indistinto quien efectivamente envíe las notificaciones al SNFVG, siempre y cuando haya un convenio de por medio que especifique quien va a llevar a cabo dicha actividad. Como se indicara anteriormente, el TARC es el responsable del producto en su totalidad, por lo que debe hacer seguimiento cercano y contar con la totalidad de la información presentada a Farmacovigilancia. Ante dicha situación, siempre debe seguirse un mismo criterio y la información no debe presentarse por duplicado.

- **¿Cuáles son los requisitos para cumplir con el rol de RFV?**

Dado que el RFV será el profesional de enlace del TARC con el Departamento de Farmacovigilancia, deberá tener formación adecuada y experiencia en el área. No es requisito que sea médico, pero sí que pueda contar con acceso a un profesional con calificación médica. El RFV deberá estar disponible en la Argentina de manera permanente y continua.

- **¿Cuáles son las responsabilidades a ser cumplidas por el RFV?**

El RFV debe garantizar el cumplimiento de las siguientes actividades, en lineamiento con las autoridades regulatorias locales:

- a) Crear y mantener un sistema para recopilar, tratar y evaluar la información sobre todas las sospechas de reacciones adversas notificadas al personal de la empresa y a los visitantes médicos, con el fin de que sea accesible.
- b) Notificación de sospechas de reacciones adversas (SRA), cumpliendo los plazos previamente descriptos.
- c) Elaboración y/o revisión de informes periódicos de seguridad (IPAS).
- d) Responder, en tiempo y forma, cualquier petición de información de las autoridades competentes en materia de seguridad de medicamentos.
- e) Evaluación permanente de la relación beneficio-riesgo durante el período de post-autorización, y comunicación inmediata a las autoridades competentes de cualquier información que pudiera suponer un cambio en dicha relación.
- f) Asegurar los mecanismos necesarios para llevar a cabo en la Argentina las medidas regulatorias adoptadas por razones de seguridad para los medicamentos de cuya farmacovigilancia es responsable, como así también todas aquellas medidas y estudios incluidos en el plan de gestión de riesgos que se prevean realizar en nuestro país.
- g) Establecer criterios de identificación y de valoración de la gravedad de las señales de alerta.
- h) Supervisión de los estudios de seguridad post-autorización (ESPA).
- i) Revisión periódica de la literatura científica sobre SRA de los principios activos de los que el TAC es titular.
- j) Actuar como punto de contacto para las inspecciones de farmacovigilancia realizadas en Argentina.

- **¿Debe comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia la ausencia del RFV?**

No es necesario comunicarlo a la autoridad regulatoria. Cabe destacar que el TARC y el RFV deben seguir cumpliendo con las funciones y las responsabilidades asignadas, no siendo justificativo válido de desconocimiento la ausencia del RFV.

También cabe recordar que el TARC debe contar con un RFV suplente.

- **¿Es necesario que las descripciones de los puestos de trabajo de los RFV se encuentren en español? ¿Qué posición debería ocupar el encargado de aprobar dichos puestos?**

Las descripciones deben estar disponibles en español, y la persona encargada de aprobar dichos puestos podrá ser definida por cada TARC.

1.3 Inspecciones en Farmacovigilancia

- **¿Para el momento de la inspección se solicitará la versión en español de los Procedimientos Operativos Estándar (POE's)?**

Sí. Los Procedimientos Operativos Estándar de aplicación en Argentina deben estar disponibles en idioma nacional.

3. Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

3.1 Descripción y Requerimientos:

- **¿Cuáles son las situaciones en las que la ANMAT requiere el desarrollo de un PGR?**

Para el momento de tramitar un nuevo registro de especialidad medicinal de:

- * Un producto que contenga un nuevo ingrediente farmacéutico activo (nueva molécula).
- * Un producto biológico, incluyendo vacunas.
- * Un producto similar, donde la seguridad del producto de referencia haga necesarias actividades de minimización de riesgos.
- * Una asociación fija sin evidencia de comercialización en países de Anexo I del decreto 150/92.
- * A pedido de la ANMAT.
- * Un medicamento a registrarse bajo condiciones especiales.

Para el momento de tramitar modificaciones en el Registro de Especialidad Medicinal (REM) cuando los cambios impliquen un posible riesgo.

Además, también puede haber pedidos de la ANMAT y/o del propio TARC, en caso de detectar problemas de seguridad relacionados con el medicamento.

- **¿Cómo debería procederse cuando una mujer embarazada es expuesta a un medicamento que se encuentra contemplado dentro de un Plan de Gestión de Riesgo?**

Si una mujer embarazada es expuesta a un medicamento, debe reportarse de acuerdo a los plazos indicados anteriormente, sin importar si la medicación está dentro de un PGR. Esto deberá realizarse individualmente para cada paciente, utilizando el formato señalado oportunamente (formulario electrónico) y en el campo de descripción de la reacción adversa deberá indicarse lo siguiente: Exposición al fármaco durante el embarazo.

4. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia en Vacunas

4.1 Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunación e Inmunización (ESAVI)

¿Cuáles son los plazos y formatos sugeridos para la presentación de notificaciones de ESAVI ocurridas en la Argentina?

Eventos serios supuestamente atribuibles a vacunas	72 horas luego de recibirse la notificación	Formulario descargable, hoja amarilla, CIOMS
Exposición a vacunas durante el embarazo, asociada a reacción adversa	7 días corridos luego de recibirse la notificación	Formulario descargable, hoja amarilla, CIOMS
Exposición a vacunas durante el embarazo, no asociada a reacción adversa	15 días corridos luego de recibirse la notificación	Formulario descargable, hoja amarilla, CIOMS
Eventos no serios supuestamente atribuibles a vacunas	Presentación bimestral	Template bimestral descargable

● **¿Cuál es la modalidad recomendada para reportar casos de error programático y exposición durante el embarazo?**

Ambos casos deben enviarse completando el formulario de ESAVI dentro de los plazos anteriormente mencionados.

4.2 Responsabilidades ANMAT - Farmacovigilancia:

● **¿Dónde deben enviarse las notificaciones de ESAVI de aquellas vacunas contempladas dentro del calendario nacional de vacunación y dónde las vacunas extraprogramáticas?**

Las de calendario deben ser reportadas tanto al Programa de Enfermedades Inmunoprevenibles del Ministerio de Salud de la Nación, como al Departamento de Farmacovigilancia. Las extraprogramáticas, sólo a FVG.

Preguntas Generales:

● **¿Esta disposición reemplaza a la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del 20-Nov-2009?**

La Guía de Buenas Prácticas del año 2009 sigue vigente pero, además de la industria farmacéutica, está dirigida también a otros reportantes. La Disposición N° 5358/12 regula solamente a la industria farmacéutica.

● **Otros plazos de notificación a tener en cuenta:**

Sólo deben enviarse aquellos desvíos de calidad que puedan estar relacionados a una reacción adversa. El resto de los desvíos de calidad no deben ser enviados a Farmacovigilancia (por ejemplo: faltan comprimidos en un blister, envase vacío, envase defectuoso, etc).

Reportes de desvíos de calidad y reportes de falta de eficacia serios	15 días corridos luego de recibirse la notificación	Formulario 3 (Disp 5358/12) -Por mail al snfvg. O por Expediente
Reportes de desvíos de calidad y reportes de falta de eficacia no serios	Presentación bimestral	Template bimestral descargable (formulario 9 Disp.5358/12) -Por mail al snfvg. -Por Expediente
Reportes de errores de medicación asociados a reacciones adversas serias	15 días corridos luego de recibirse la notificación	Formulario online de Reacciones Adversas
Reportes de errores de medicación asociados a reacciones adversas no serias	Presentación bimestral	Formulario online de Reacciones Adversas
Reportes de errores de medicación no asociados a reacciones adversas	Sin plazo definido	Formulario de Errores de Medicación

- **En caso de recibir una notificación por parte de un paciente, ¿el TARC deberá entregarle el formulario para pacientes y, de este modo, reportar la sospecha de reacción adversa?**

El TARC hará la recepción de la notificación como lo crea pertinente y lo notificará al Departamento de Farmacovigilancia, como se indicó anteriormente, cumpliendo con los plazos establecidos.

- **En caso de recibir notificaciones de mal uso, abuso, error de medicación, sobredosis, uso fuera de prospecto/use off label, ¿cómo deberíamos proceder para reportarlo?**

Todos ellos deberían enviarse completando el formulario de errores de medicación.

- **¿Se deben enviar todos los problemas relacionados con la calidad recibidos por el TARC?**

No. Se deberán remitir al Departamento de Farmacovigilancia sólo aquellos casos que estén relacionados con sospechas de reacciones adversas, serias o no, y casos de falta de eficacia.

Es muy importante verificar el contenido de la información volcada en la notificación previa a su envío. Si bien, en general, existen instancias de corrección posteriores, resulta tediosa la modificación de múltiples reportes y da lugar a equivocaciones, por el caudal de información que se maneja en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Las entidades notificadoras deben llevar a cabo un control exhaustivo de posibles duplicaciones, antes de remitir información, dado que la detección de casos repetidos se torna difícil y compromete horas/hombre en su identificación. La codificación unívoca de cada reporte individualmente (Id) resulta de utilidad ante estos casos. Se solicita siempre se utilice el mismo criterio de codificación. Para las compañías multinacionales, utilizar el Id global o el Id local, pero siempre el mismo.

Otro error muy frecuente que suele duplicar información, es el envío erróneo como nuevos casos iniciales que son reportes de seguimiento.

Ante la búsqueda de la excelencia en la notificación de reacciones adversas, algunos puntos deben tenerse en cuenta:

- Las compañías deberán siempre notificar como Laboratorio, validando sus envíos a través de su contraseña de pago electrónico. Si tuvieran algún inconveniente con la herramienta, deberán comunicarse con la Mesa de Entradas de ANMAT tantas veces como sea necesario para resolverlo. Aquellos terceristas de Farmacovigilancia deberán proceder del mismo modo, utilizando la contraseña del TARC representado
- Se aconseja relacionarse con otros titulares de registro, dado que es responsabilidad de éstos presentar las reacciones adversas ocurridas con sus productos. En caso de ser detectadas por otra compañía, deberían remitirlas para la presentación correspondiente por el elaborador.
- Dada la escasa información acerca del uso de medicamentos durante el embarazo, es muy importante la presentación a las autoridades de casos de exposición, como así también de seguimientos de éstos para poder evaluar el impacto de dicha exposición. Ante esta situación, se recomienda tener en cuenta que el reporte deberá realizarse incluyendo los datos de iniciales de la madre y el resultado de dicha exposición como un seguimiento del caso, de modo de contar con el correlato completo. Si se presentan como dos casos iniciales independientes y aislados, difícilmente se relacionen.
- Una práctica habitual de la industria es realizar estudios retrospectivos o de mercado relacionados con los productos que comercializa la compañía. Toda la información recabada suele ser de utilidad sólo si se cuenta con la información mínima internacionalmente reconocida para transferencia de casos individuales de pacientes (ICH-E2B). Sin estos datos, la información carece de relevancia, dado que no es factible evaluar la relación existente para la combinación reacción adversa – medicamento sospechoso. Si no se envían como casos individuales, no es posible cuantificar la incidencia del evento.

A modo de resumen final, se recuerda que los datos mínimos a tener en cuenta son:

- Datos del paciente (iniciales, edad) para que se tenga certeza que se trata de un paciente real. Si no se puede al menos aclarar a qué grupo etario corresponde el paciente, el reporte deberá desestimarse.
- Descripción del evento adverso codificado por MedRA, haciendo las aclaraciones pertinentes con la información disponible, de modo de detallar específicamente lo ocurrido.
- Datos del medicamento sospechoso (IFA y/o nombre comercial, fecha de inicio del tratamiento).
- Datos del notificador (nombre, teléfono y/o mail de contacto)

- **Las fechas resultan de suma importancia para poder establecer la relación temporal entre la administración del medicamento y la ocurrencia de la reacción. En los casos en que no puedan establecerse fechas exactas de inicio de tratamiento y reacción adversa, puede estimarse, pero sólo expresando claramente si fue a los xxxx días/meses/años del inicio de tratamiento, y seleccionar fechas acorde. Los casos en que no pueda brindarse dicha información, deberán incluirse en el expediente semestral. En caso de existir múltiples reacciones adversas, para la evaluación es muy útil conocer las fechas de inicio de cada una de ellas, y es importante detallarlas en el reporte en caso de contar con la información. Para evaluar correctamente los casos, señalar el resultado de las reacciones adversas o el tratamiento recibido resulta de invaluable utilidad. Los reportes en los que se tilde muerte deben corresponder al desenlace de la reacción notificada y especificarse la causa. Sólo debe informarse si está en relación con la reacción adversa reportada. Si la muerte fue por alguna otra causa, podrá aclararse en el reporte.**