

Informes Periódicos de Actualización de Seguridad

Guía para la Industria Farmacéutica

Mayo de 2016

**Departamento de Farmacovigilancia
Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica**

Índice

Prefacio	pág. 3
Acrónimos y abreviaturas	pág. 3
1. BPFVG e IPAS: Introducción	pág. 4
1.1. Publicación.....	pág. 4
1.2. Definición y justificación de la presentación de IPAS.....	pág. 4
1.3. Normativa vigente.....	pág. 5
2. Responsabilidades del TARC y del RFV	pág. 6
2.1. Responsabilidades del TARC respecto de los IPAS.....	pág. 6
2.2. Responsabilidades del RFV respecto de los IPAS.....	pág. 8
3. Elaboración de IPAS	pág. 8
3.1. Formato de los IPAS.....	pág. 8
4. Presentación de IPAS	pág. 8
4.1. Requisitos documentales.....	pág. 8
4.2. Datos locales.....	pág. 9
4.3. Periodicidad.....	Pág. 11
5. Consideraciones finales	pág. 16
5.1. Ausencia de reportes de sospechas de efectos adversos.....	pág. 12
5.2. Cálculo de pacientes expuestos.....	pág. 12
5.3. Identificación de reportes de sospechas de reacciones adversas.....	pág. 12
5.4. Productos no comercializados.....	pág. 12
Figuras	
Figura 1: Disposición ANMAT 5358/12. Capítulo 2. IPAS.....	pág. 5
Figura 2: Ficha de Evaluación de IPAS. (Datos de Argentina).....	pág. 10

Prefacio

Esta Guía contiene los criterios actualmente utilizados por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia respecto de los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad. No genera nuevos derechos u obligaciones ni para la Autoridad Sanitaria ni para el Sector Regulado por esta ANMAT. La Industria Farmacéutica puede utilizar un enfoque diferente si el mismo cumple con la normativa vigente. Para una aproximación diferente a la temática en cuestión, se recomienda contactar previamente al Personal del Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través de las direcciones electrónicas provistas al final de este documento. En la presente Guía se utilizan los siguientes acrónimos y abreviaturas:

Acrónimos y abreviaturas

ANMAT:	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.
BPFVG:	Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.
FVG:	Farmacovigilancia.
IPAS:	Informe Periódico de Actualización de Seguridad.
PBRER:	Periodic Benefit Risk Evaluation Report.
PGR:	Plan de Gestión de Riesgo.
PSUR:	Periodic Safety Update Report.
RFV:	Responsable de Farmacovigilancia.
TARC:	Titular de Autorización de Registro y Comercialización.

1. BPFVG e IPAS: Introducción

1.1. Publicación

Con la publicación de la Disposición ANMAT 5358/2012 en el Boletín Oficial de la República Argentina del 23 de enero de 2013, se incorporaron al ordenamiento normativo de nuestro país las “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”, de cumplimiento obligatorio para los Titulares de Autorización de Registro y Comercialización (TARC) de especialidades medicinales. Dicha norma establece la obligatoriedad y los lineamientos para la elaboración y presentación de IPAS ante la Autoridad Sanitaria Competente.

1.2. Definición y justificación de la presentación de IPAS

Los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad son documentos que se crearon con el fin de mantener información actualizada a nivel mundial de los reportes y datos de seguridad de un producto comercializado. Reúnen la experiencia acumulada a través de períodos de tiempo establecidos de los eventos adversos reportados mundialmente y por ende permiten a las autoridades sanitarias o a las compañías productoras prever las necesidades de realizar nuevos estudios, hacer cambios en la información básica de prescripción o tomar decisiones frente al mercado.

Enmarcada dentro de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica, consistentes en estándares de calidad referentes a la organización y funcionamiento de los Titulares de Autorización de Registro y Comercialización de medicamentos, la redacción y presentación de Informes Periódicos de Actualización de Seguridad contribuye a la evaluación continua de los riesgos asociados a las especialidades medicinales que se comercializan.

El objetivo de estos informes es que los laboratorios farmacéuticos participen en la recolección de datos y de notificaciones, evalúen la información de seguridad reunida y la presenten de manera estandarizada a la Autoridad Regulatoria que ha registrado el medicamento. Tienen que brindar la experiencia nacional e internacional sobre la seguridad de un medicamento con los objetivos de:

- Comunicar toda la nueva información relevante sobre seguridad procedente de fuentes adecuadas.
- Presentar de forma resumida la situación de la Autorización de Registro y Comercialización en distintos países, siempre que corresponda, y cualquier modificación importante relacionada con la seguridad.

- Facilitar periódicamente la oportunidad de reevaluación de la relación beneficio/riesgo y de decidir si se modifica la información terapéutica y de seguridad de la especialidad medicinal.

1.3. Normativa vigente

Las obligaciones vinculadas con los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad se encuentran principalmente descritas en el Capítulo 1 del documento aprobado como Anexo I de la Disposición ANMAT 5358/2012. Por otro lado, se han incorporado también lineamientos para la preparación y presentación de los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad en el Capítulo 2 de dicha norma. En la figura 1 se puede apreciar la estructura del Capítulo en cuestión.

Figura 1 Disposición ANMAT 5358/12

Capítulo 2: Informes Periódicos de Actualización de Seguridad

Anexo I	
Capítulo	Apartado
2. Informes Periódicos de Actualización de Seguridad.	2.1. Introducción.
	2.2. Periodicidad.
	2.3. Selección e inclusión de datos.
	2.4. Poblaciones especiales.
	2.5. Control de calidad.
	2.6. Modelo de IPAS.
	2.6.1. Resumen.
	2.6.2. Introducción.
	2.6.3. Estatus de autorización mundial.
	2.6.4. Actualización de acciones tomadas por la autoridad regulatoria o por el TARC por razones de seguridad.
	2.6.5. Cambios en la información de referencia de seguridad.
2.6.6. Pacientes expuestos.	

	2.6.7. Presentación de casos.
	2.6.7.1. Análisis de casos individuales.
	2.6.7.2. Casos presentados como listados.
	2.6.8. Estudios.
	2.6.9. Otra información.
	2.6.9.1. Información relacionada a calidad.
	2.6.9.2. Plan de Gestión de Riesgo.
	2.6.10. Evaluación global de seguridad.
	2.6.11. Conclusión.

La Disposición ANMAT 5358/2012 viene a complementar y modificar otras normativas previas que también contienen lineamientos sobre presentación de Informes Periódicos de Seguridad.

2. Responsabilidades del TARC y del RFV

2.1. Responsabilidades del TARC respecto de los IPAS

Las responsabilidades del TARC en cuanto a la preparación y presentación de IPAS ante la Autoridad Sanitaria se encuentran descriptas en el Capítulo 1, Apartado 1 del Anexo 1 de la Disposición 5358/2012. Los incisos h) e i) indican textualmente que el TARC deberá:

h) Presentar ante el Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT todas las sospechas de reacciones adversas nacionales e internacionales en un Informe Periódico de Actualización de Seguridad (IPAS). Este informe, cuando se trate de productos de laboratorios multinacionales o de productos licenciados a laboratorios nacionales, es denominado PSUR, según sus siglas en inglés (Periodic Safety Update Report) y suele ser redactado en forma globalizada, concluyendo si se requiere alguna modificación en el prospecto o en alguna característica de comercialización. En estos casos, deberá presentarse exclusivamente el "resumen". Dicha presentación deberá efectuarse inmediatamente frente a un requerimiento de la ANMAT y, asimismo, de forma periódica con arreglo a los plazos previstos internacionalmente, siempre que no se hayan establecido otros requisitos como condición para conceder la autorización de registro del medicamento. En caso de especialidades medicinales que sólo son comercializadas en nuestro país, los laboratorios deberán confeccionar un Informe Periódico de Actualización de Seguridad (IPAS) con los lineamientos establecidos por

esta Administración y presentarlos para todas sus especialidades medicinales comercializadas en cualquiera de las modalidades. En caso de productos innovadores (moléculas nuevas, nuevas indicaciones, etc.) el TARC podrá solicitar la modificación de la periodicidad.

i) En todos los casos del ítem anterior deberán incluirse datos registrales y de seguridad locales, para el período y el producto que se está informando, tales como:

- La historia de la especialidad medicinal en Argentina desde su registro (fecha de registro, fecha de inicio de comercialización, modificaciones post-aprobación con impacto en la seguridad, etc. y los respectivos números de disposición autorizantes).
- Número de unidades vendidas en Argentina (en cualquier modalidad de venta que se trate, aclarando si es por año o por mes) y estimación de la cantidad de pacientes expuestos en nuestro país (y la forma en que se realizó el cálculo de dicha estimación).
- Notificaciones de eventos adversos, serios y no serios, desvíos y problemas de calidad/falta de eficacia ocurridos en el país, así como también reclamos de pacientes, retiros de mercado, alertas, comunicados o cualquier otra situación vinculada a la seguridad del producto ocurrida en Argentina y en otros países para la especialidad medicinal en cuestión.
- La existencia de un Plan de Gestión de Riesgos, las modificaciones eventuales al Plan o la necesidad de implementarlo en caso de que aún no se lleve a cabo.
- Modificaciones en la información de seguridad o en los prospectos, presentada o pendiente de presentación ante ANMAT. Si están pendientes de presentación: informar fecha prevista. Si están presentadas pero aún no aprobadas: informar número de expediente. Si están presentadas y aprobadas: informar número de disposición autorizante. En todos los casos, se debe aclarar cuál fue la modificación realizada.

Además, el TARC debe garantizar el cumplimiento de los procedimientos operativos estándar apropiados en relación con las actividades vinculadas con los IPAS y, asimismo, garantizar un sistema de archivo que permita conservar adecuadamente toda la información relacionada con los IPAS, tal como se establece, respectivamente, en los ítems 1.1.r. y 1.1.s. de la Disposición 5358/2012.

Respecto de la estructura organizativa y gestión de la información por parte del TARC, la norma en cuestión también requiere que se disponga de procedimientos operativos estándar que cubran las actividades referentes a la elaboración y presentación de Informes Periódicos de Actualización de Seguridad (según ítem 1.4.4.b.1.14 de la Disposición 5358/2012).

2.2. Responsabilidades del RFV respecto de los IPAS

Por su parte, en el Capítulo 1, Apartado 2 del Anexo 1 de la Disposición 5358/2012, se establece que el RFV debe garantizar el cumplimiento de diversas actividades vinculadas a las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, entre las que se encuentra:

c) Elaborar y/o revisar los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad (IPAS).

Además de su responsabilidad por la elaboración, revisión y presentación de los IPAS ante la Autoridad Sanitaria, el RFV también debe evaluar en forma permanente la relación riesgo-beneficio de los productos comercializados por el TARC, comunicando inmediatamente a la Autoridad Sanitaria cualquier información que pudiera suponer un cambio en dicha relación (tal como establece el ítem 1.2.e. de la Disposición 5358/12). También debe revisar periódicamente la literatura científica y contemplar la inclusión de los hallazgos de la misma en la elaboración de los IPAS (ítem 1.2.h.)

3. Elaboración de IPAS

3.1. Formato de los IPAS

Tal como la normativa aclara, se puede utilizar cualquier formato internacionalmente aceptado (ICH, EMA o cualquier otro, siempre y cuando contenga la información solicitada y detallada como se describe en los puntos 2.6.1 a 2.6.11 de la Disposición 5358/2012). También se aceptan los PBRERs (Periodic Benefit Risk Evaluation Reports).

Tal como se mencionó anteriormente, el formato propuesto por la norma local se encuentra detallado en el Capítulo 2 de la misma.

4. Presentación de IPAS

4.1. Requisitos documentales

Para la presentación de los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad se debe acompañar:

- a. Ficha de Evaluación de IPAS con datos locales (ver figura 2).
- b. IPAS completo o resumen ejecutivo del PSUR/PBRER global impresos, según corresponda.

c. Se solicita además adjuntar la presentación de un CD ROM que contenga estos documentos en formato electrónico.

La documentación debe presentarse a través de expediente, según el código de trámite correspondiente, ante el Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT, debidamente suscripta por el Director Técnico (o Co-Director Técnico) y el Responsable de Farmacovigilancia (o su Suplente).

Cabe aclarar que no es necesaria la presentación de los PSURs/PBRERs completos, salvo a pedido de esta Administración.

4.2. Datos locales

Tal como lo indican los puntos 1.1.h. y 1.1.i. de la Disposición 5358/12, deberá adjuntarse un resumen local a PSURs/PBRERs como IPAS y deberá incluir los siguientes datos: historia de la especialidad medicinal en la Argentina desde su registro, número de unidades vendidas localmente, notificaciones de eventos adversos, problemas de calidad/falta de eficacia reportados en el país, reclamos, retiros del mercado, alertas y cualquier comunicación vinculada a la seguridad del producto. La Ficha de Evaluación de IPAS (ver figura 2) provee el soporte para el envío de esta información.

Figura 2 Ficha de Evaluación de IPAS

SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA (SNFVG)

FICHA DE EVALUACIÓN DE INFORMES PERIÓDICOS DE ACTUALIZACIÓN DE SEGURIDAD (Datos de Argentina)

Titular de Registro de Autorización y Comercialización (TARC)	
Nombre o razón social:	
Número de legajo:	
Domicilio legal:	
Teléfono/Fax:	

Responsable de Farmacovigilancia (RFV)	
Nombre:	
Teléfono de contacto:	
Dirección de correo electrónico:	

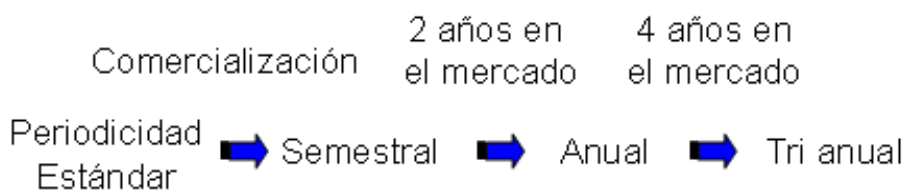
Resumen del Informe Periódico de Actualización de Seguridad	
Especialidad medicinal:	<i>(nombre comercial del producto)</i>
Ingrediente farmacéutico activo:	<i>(nombre del I.F.A. según D.C.A.)</i>
Forma farmacéutica y concentración:	<i>(Ej.: comprimidos 50 mg)</i>
Presentación:	<i>(Ej.: estuches conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos)</i>
Indicaciones:	<i>(Ej.: tratamiento de la hipertensión)</i>
Número de certificado:	<i>(Ej.: 56.789)</i>
Disposición autorizante de la inscripción en el REM:	<i>(indicar número de disposición y año de emisión. Ej. Disp. 1809/13)</i>
Disposición autorizante de comercialización:	<i>(cuando corresponda, indicar número de disposición y año de emisión. Ej. Disp. 1809/13)</i>
Disposiciones autorizantes de cambios de post-aprobación con impacto en la seguridad:	<i>(indicar tipo de cambio, número de disposición y año de emisión. Ej. Cambio de prospecto Disp. 1809/13)</i>
Fecha de inicio de comercialización en Argentina:	<i>(Ej.: 21/05/13)</i>
¿Posee Plan de Gestión de Riesgo? ¿Se le hicieron modificaciones luego de su aprobación?:	<i>(Ej.: indicar sí/no posee. Indicar sí/no se realizaron modificaciones).</i>
Número de versión del IPAS:	<i>(indicar número de versión del IPAS que se está presentando)</i>
Período cubierto por el presente informe:	<i>(indicar período cubierto por el IPAS que se está presentando)</i>
Unidades vendidas en Argentina durante el período informado:	<i>(indicar número de unidades vendidas)</i>
Número de pacientes expuestos en Argentina durante el período informado:	<i>(indicar número de pacientes expuestos en Argentina)</i>
Número de notificaciones enviadas al SNFVG durante el período informado:	<i>(indicar número de notificaciones enviadas al SNFVG)</i>
Desvíos y problemas de calidad/falta de eficacia ocurridos en el país, así como también reclamos de pacientes, retiros de mercado, alertas, comunicados o cualquier otra situación vinculada a la seguridad:	<i>(indicar si se trata de desvío de calidad, falta de eficacia, reclamos, retiros, etc., aclarando número de lote y fecha de vencimiento correspondiente)</i>
Cuestiones de seguridad detectadas durante el período informado:	<i>(indicar si en el período se han detectado cuestiones de seguridad tales como efectos adversos, advertencias, contraindicaciones, etc.)</i>
Última disposición autorizante de modificación	<i>(Ej. Disp. 1809/13)</i>

de prospecto:	
Números de expediente de modificaciones de prospecto presentadas pendientes de aprobación:	(Ej. 1-0047-1234/13-1)
Modificaciones de prospecto pendientes y fecha tentativa de presentación:	(indicar el motivo de la modificación y fecha tentativa para la presentación del expediente de modificación)
Fecha de este informe:	(Ej.: 21/05/13)

Observaciones generales (texto libre a completar por el TARC en forma optativa)

4.3. Periodicidad

La periodicidad para aquellas especialidades medicinales innovadoras, de origen biológico con antecedentes, con cuestiones de seguridad específicas o de vigilancia intensiva deberán adecuarse, según lo establecido en el ítem 2.2. de la norma en cuestión, al siguiente esquema:



Aquellas especialidades medicinales que cuenten con similares en el mercado local y cuyo innovador se comercialice desde hace más de cuatro años, podrán adjuntar el informe al momento de solicitar la reinscripción del producto y luego trianualmente. Si el innovador tiene menos de cuatro años en el mercado local, la presentación de los informes deberá ajustarse al esquema del innovador.

Por último, aquellas especialidades contempladas dentro de un Plan de Gestión de Riesgo o Programa Especial de Farmacovigilancia, deberán respetar los plazos de presentación pactados en ellos.

Respecto de los Data Lock Points, no se contemplan requisitos especiales en la normativa local.

Por otra parte, en caso de tratarse de un laboratorio multinacional o de productos licenciados a laboratorios nacionales, los TARC pueden adaptarse a los plazos de presentación aprobados internacionalmente. Para ello, debe enviar una nota de solicitud al Departamento de Farmacovigilancia, justificando debidamente la situación y presentando el cronograma propuesto.

5. Consideraciones finales

Finalmente, cabe mencionar otras consideraciones a tener en cuenta al momento de elaborar y presentar Informes Periódicos de Actualización de Seguridad, a saber:

5.1. Ausencia de reportes de sospechas de efectos adversos

Los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad deben presentarse a pesar de no haberse recibido por el TARC reportes de sospechas de reacciones adversas ni problemas ligados a la calidad. En efecto, deberán presentarse contemplando toda la información restante y dejando asentado que no se han recibido notificaciones de reacciones adversas ni de calidad en dicho período.

5.2. Cálculo de pacientes expuestos

Deben explicitarse los supuestos y condiciones asumidas para el cálculo de pacientes expuestos, así también como el método de cálculo empleado. Sin perjuicio de que el RFV puede seleccionar la metodología que crea más conveniente, realizando todas las justificaciones pertinentes, se recomienda el empleo del cálculo por tratamiento medio:

$$\text{N}^{\circ} \text{ de pacientes expuestos} = \frac{\text{Cantidad del ingrediente farmacéutico activo bajo análisis administrado en el período que se está informando}}{\text{Cantidad de ingrediente farmacéutico activo necesario para un tratamiento medio con el producto bajo análisis}}$$

5.3. Identificación de reportes de sospechas de reacciones adversas

Se debe realizar la identificación (con la codificación correspondiente) de los reportes de sospechas de reacciones adversas recibidas en el período que se está informando en el correspondiente IPAS.

5.4. Productos no comercializados

Para aquellos productos no comercializados, no es necesaria la presentación de IPAS.

Departamento de Farmacovigilancia

Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica

Alsina 671, Primer Piso, Entrepiso
C1087AAI - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
Tel. (+54-11) 4340-0866
www.anmat.gov.ar
snfvq@anmat.gov.ar
rpapale@anmat.gov.ar
tamara.brodsky@anmat.gov.ar
abrandolini@anmat.gov.ar

