

## DISPOSICIÓN Nº 5358/2012

### BUENAS PRÁCTICAS DEFARMACOVIGILANCIA

El presente documento tiene por objetivo realizar consideraciones sobre ciertos conceptos y criterios en particular establecidos en la Norma vigente de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

#### Gestión de Notificaciones

En esta primera parte se amplían conceptos en relación a la gestión de reportes de reacciones adversas: Recepción y registro, recolección de información, validación, evaluación de causalidad y seriedad, y notificación al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

- **Validación de reportes**

Los reportes de las sospechas de reacciones adversas deben validarse antes de ser enviados al Sistema Nacional de Farmacovigilancia para asegurarse que incluyan la información mínima requerida.

Se requieren cuatro criterios mínimos para considerar un reporte como válido:

- 1. Un notificador identificable:** caracterizado por la calificación profesional (médico, farmacéutico, otro profesional sanitario, abogado, consumidor u otro profesional no sanitario), nombre, iniciales o dirección (por ej. organización a la que pertenece el notificador, calle, ciudad, correo electrónico, número de teléfono). El término "identificable" indica que el receptor de la notificación tiene suficiente evidencia de la existencia de la persona que reporta los hechos. Si falta información sobre la calificación del reportante, la notificación debe considerarse por defecto como reporte de un paciente (consumidor). Es importante completar los siguientes datos

para facilitar las actividades de seguimiento de caso de reacción adversa: nombre de la organización o institución, correo electrónico, teléfono u otro dato de contacto.

Notas aclaratorias:

- Fuente primaria: es la persona que reporta los hechos del reporte de caso de seguridad individual.
- A los fines de este documento el término "Emisor" se refiere al TARC que envía la notificación al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo de ANMAT.

**2. Un paciente identificable:** caracterizado por al menos uno de los siguientes descriptores: iniciales de nombre y apellido (primero el nombre, luego apellido, útil para evitar duplicaciones), fecha de nacimiento, (o en su defecto edad al momento de la ocurrencia de la reacción o grupo etario), período de gestación o género.

El término "identificable" se refiere a la posibilidad de verificación de la existencia de un paciente basada en la información disponible. Esta información debe estar tan completa como sea posible y de acuerdo con la legislación de protección de datos personales. Cabe aclarar que las notificaciones son documentos confidenciales para ANMAT respecto de la identidad de la persona afectada y del notificador.

**3. Un ingrediente farmacéutico activo, producto medicinal sospechoso.** Por la definición de reacción adversa (Ver punto 4), es necesario que se identifique al menos un medicamento como sospechoso tras la administración del cual se presenta una reacción nociva y no deseada. Es necesario que indique por lo menos un medicamento como Sospechoso ó Interactuante.

La fecha de inicio de tratamiento con el medicamento sospechoso resulta 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, puede hacerse una estimación, dejando constancia de una fecha aproximada de inicio de tratamiento, o tiempo aproximado de comienzo de tratamiento, previo a la aparición de la reacción adversa.

**4. Una sospecha de reacción adversa a medicamento.** Según la Disposición 5358/12 "reacción adversa a medicamento" se define como

“reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica.”

Para fines regulatorios de notificación de una RA, si la fuente primaria *notifica un evento espontáneamente* se considera reacción adversa sospechosa, incluso si la relación es desconocida o no declarada, desde el momento que así fue considerado por el que reporta los hechos. Es por ello que todas las *notificaciones espontáneas* reportadas por profesionales sanitarios o pacientes se consideran reacciones adversas sospechosas, ya que implica la sospecha de las fuentes primarias.

La reacción adversa debe estar claramente especificada. De no contar con la información sobre el tipo de reacción adversa, el TARC debe recopilar a través de la fuente primaria.

La fecha de aparición de la reacción adversa resulta 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 pueda establecerse fecha exacta de aparición de reacción adversa se puede hacer una estimación, dejando constancia de una fecha aproximada, o de tiempo aproximado después del inicio del tratamiento con el medicamento sospechoso.

La falta de uno de estos cuatro elementos, significa que aún no es un reporte válido y no califica para su presentación ante el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo. Estos reportes deben ser almacenados en el sistema de farmacovigilancia del TARC, debiendo enviarse a la autoridad regulatoria cuando se completen los datos faltantes. Los TARC deben hacer todos los esfuerzos posibles para su recopilación documentando las actividades de seguimiento.

Se señala que si bien los datos mínimos alcanzan para enviar una notificación, es importante completar la mayor cantidad de información para obtener un reporte de la calidad, integridad y completitud adecuados que posibilite determinar cuestiones de seguridad relevantes de manera eficiente.

- **Situaciones especiales**

También deben notificarse al SNFVG, los reportes que contemplen las siguientes situaciones:

*Error de medicación:* falla involuntaria en el proceso de tratamiento de medicamentos que conduce a o tiene la potencialidad de causar daño al paciente. Deben notificarse al SNFVG mediante reporte formato XML o Reporte en línea, incluyendo la información detallada en el formulario "Comunicación de errores de medicación" (Anexo II -formulario 5) señalando Tipo de error, etapa en la que ocurrió, quien detectó el error, donde ocurrió el error, categoría del error, etc.-

Aquellos casos que no se asocian a reacción adversa no deben ser notificados como reporte de caso, debiendo informarse en los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad.

Es importante para realizar una correcta codificación como error de medicación, constatar que el hecho es involuntario, para lo que puede ser útil la formulación de ciertas preguntas: es intencional o accidental? cómo y quién lo detectó?, uso terapéutico? Para diferenciar de otras categorías como: uso fuera de indicación, uso inapropiado, abuso.

*Uso fuera de indicación:* se refiere a situaciones en las que el medicamento se usa intencionalmente para un propósito médico, por fuera de los términos de la autorización de comercialización.

Aquellos casos que no se asocian a reacción adversa no deben ser notificados como reporte de caso, debiendo informarse en los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad.

*Uso inapropiado:* se refiere a situaciones en las que el medicamento se utiliza en forma intencional e inapropiada por fuera de los términos de la autorización de comercialización.

*Abuso:* Corresponde al uso persistente o esporádico, intencional y excesivo de un medicamento producto, que va acompañado de efectos físicos o psicológicos nocivos.

*Exposición en el embarazo:* se refiere a aquellos reportes, donde el embrión o feto puede haber estado expuesto a medicamentos (ya sea por exposición materna y/o si el medicamento sospechoso fue tomado por el padre), y deben ser objeto de seguimiento con el fin de recopilar información sobre el resultado del embarazo y el desarrollo del niño después del nacimiento.

*Lactancia:* se refiere a la sospecha de reacciones adversas que se producen en los lactantes después de la exposición a un medicamento por leche materna.

*Exposición ocupacional:* Se refiere a la exposición a un medicamento como resultado de la ocupación profesional o no profesional. No incluye la exposición a uno de los ingredientes durante el proceso de fabricación antes de la liberación como producto terminado.

En estas notificaciones es importante utilizar la codificación específica para cada situación en particular en el campo de reacción adversa, y que esté claramente descrito en campo del caso narrativo. La terminología MedDRA contiene códigos específicos para cada una de las situaciones especiales mencionadas, por ejemplo para "uso inapropiado", el término MedDRA LLT es "Mal uso intencional de producto".

- **Evaluación de causalidad**

La Disposición ANMAT 5358/12 define "Causalidad" al resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa.

Dicho análisis lleva a determinar una categoría de causalidad:

- a) *Definida*
- b) *Probable*
- c) *Posible*
- d) *No relacionada*
- e) *Condicional*
- f) *Desestimada*

En el Glosario de la Norma de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia se define "Desestimada" a una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

Esta definición tiene su correlación con el término "No evaluable /Inclasificable" de la Evaluación de causalidad de la Organización Mundial de la Salud-OMS:

"-Un reporte que sugiere una reacción adversa.

-No puede ser juzgado por información insuficiente o contradictoria

-Los datos no se pueden suplementar ni verificar"

En cuanto a la clasificación de notificación "No relacionada", la Norma de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia establece que corresponde a un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros medicamentos o sustancias.

El término "No relacionada" tiene su correlación con "Improbable" de la Evaluación de causalidad de la Organización Mundial de la Salud-OMS:

"- Evento o anomalía en las pruebas de laboratorio, con un tiempo luego de recibir la medicación que hace improbable una relación (pero no imposible)  
-Las enfermedades u otros medicamentos proporcionan explicaciones plausibles"

Respecto de la metodología de evaluación de causalidad elegida por el TARC, puede corresponder a una de las contempladas en la plataforma utilizada como base nacional del SNFVG:

- Algoritmo de Naranjo
- Categorías probabilísticas de la OMS (WHO-UMC Causality)
- Método francés

Otras metodologías cuyos términos de asignación de causalidad no tengan correlación con la establecida en la Disposición ANMAT 5358/12, no deben utilizarse.

Si el TARC cuenta además con la evaluación del notificador primario, médico, esta debe agregarse en el reporte enviado al departamento, informando la referencia, fuente y asignación de causalidad.

El departamento adopta la clasificación de la metodología OMS para la evaluación de causalidad.

#### • **Evaluación de gravedad**

Respecto de la seriedad, se señala que si bien la disposición 5358/12 establece los términos "Serio"- "No serio", se utiliza actualmente en su reemplazo "Grave"- "No grave" acorde con la terminología utilizada por OMS.

Se considera que una reacción adversa grave provoca la muerte o amenaza de vida, requiere o prolonga la hospitalización, produce una anomalía congénita, una discapacidad u otra condición médicamente importante.

- **Consideraciones prácticas para la gestión de notificaciones**

- Los conceptos antes expuestos deben ser considerados en las distintas etapas de la gestión de reportes de RA: Recepción y registro, recolección de información, validación, evaluación de causalidad y seriedad, notificación al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

En este sentido, es importante señalar que los términos "Desestimada" y "No relacionada" no son aplicables a la etapa de validación de reportes. Es decir que dichas categorías no deben utilizarse para determinar el envío de las notificaciones al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo.

Los términos "Desestimada" ó su equivalente "No evaluable /Inclasificable", y "No relacionada" o su equivalente "Improbable" pertenecen a la clasificación a asignar en la etapa de evaluación de causalidad.

Por lo tanto todas las notificaciones válidas deben ser evaluadas y enviadas al SNFVG.

- Los plazos establecidos en la norma para la presentación de notificaciones de especialidades medicinales registradas y comercializadas en la Argentina son los siguientes:

Sospecha de reacciones adversas graves	15 días corridos luego de recibirse la notificación
Casos de muerte o amenaza de vida	7 días corridos luego de recibirse la notificación
Exposición en el embarazo a medicamentos, asociada a reacción adversa	7 días corridos luego de recibirse la notificación
Exposición en el embarazo a medicamentos, no asociada a reacción adversa	15 días corridos luego de recibirse la notificación
Sospecha de reacciones adversas no graves	Hasta 60 días corridos luego de recibirse la notificación
Reportes de "errores de medicación" y "uso fuera de indicación", asociados a reacciones adversas graves	15 días corridos luego de recibirse la notificación
Reportes de "errores de medicación" y "uso fuera de indicación", asociados a reacciones adversas no graves	Hasta 60 días corridos luego de recibirse la notificación
Reportes de falta de efectividad pura, graves	15 días corridos luego de recibirse la notificación.

Reportes de falta de efectividad pura, no graves	Hasta 60 días corridos luego de recibirse la notificación
--	---

- 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 la/s reacción/es adversa/s reportada/s inicialmente. No deben agregarse nuevas reacciones con diferentes fechas, ya que no es el objetivo que se incluya en una única notificación, la recopilación de la historia clínica del paciente. En caso de nuevas reacciones adversas deben notificarse en reportes por separado. Tratándose del mismo paciente es de buena práctica relacionar los nuevos reportes, incluyendo el número de ID de las otras notificaciones.

- En cuanto al formato todas las notificaciones deben ser enviadas por XML ó Reporte en línea, utilizando la terminología médica MedDRA para la codificación de reacciones adversas (término LLT: Lowest Level Term)

- Se debe priorizar la notificación por marca comercial dentro del sistema de codificación de WHODrug, dada su utilidad para homologar la identificación de productos farmacéuticos, favoreciendo la vigilancia y el análisis de datos de seguridad postcomercialización.

- A los fines regulatorios para completar los campos de Fuente primaria y Emisor de los reportes, considerar lo siguiente:

- o Fuente primaria: es la persona que reporta los hechos del reporte de caso de seguridad individual al emisor. Ante múltiples fuentes la fuente primaria es la persona que reporta los hechos al TARC.
- o Emisor: se refiere al TARC que envía la notificación al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo de ANMAT.

- Reportes de literatura:

Los reportes de casos extraídos de literatura ocurridos en Argentina deben analizarse y presentarse, completando todos los campos del formulario, incluyendo la cita bibliográfica.

Si no puede identificarse un paciente en concreto, es un reporte no válido ya que no cumple con el criterio mínimo de paciente identificable, por lo tanto no debe notificarse como reporte de caso de seguridad individual al Departamento de FVG.

La literatura científica encontrada, debe comunicarse cuando corresponda presentar un IPAS en el apartado de búsqueda bibliográfica

- Ausencia de notificaciones:

No se deberá comunicar la ausencia de notificaciones por expediente o



correo electrónico. Se considera suficiente que el TARC informe la ausencia de reportes en ocasión de presentar un IPAS.

### **Sistema de Farmacovigilancia del TARC**

Los TARC deben informar al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo respecto del Sistema de Farmacovigilancia de la empresa, por medio de la presentación anual de la Ficha de Relevamiento de Laboratorios de Especialidades Medicinales.

Asimismo el cambio de Responsable de FV/ Suplente de FV debe comunicarse a la brevedad mediante la presentación de la ficha actualizada.

Se recuerda que las descripciones de los cargos /lugar de trabajo deben estar disponibles en español.

- **Tercerización de las actividades del RFV**

Si bien es posible tercerizar las actividades del RFV, 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, y como "emisor" figure el TARC. Tal 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.

- **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, dentro del equipo de trabajo. El RFV/Suplente de FV deberá estar disponible en la Argentina de manera permanente y continua.

## **Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunación e Inmunización (ESAVI)**

Plazos para la presentación de notificaciones de ESAVI ocurridas en la Argentina

Eventos serios/graves supuestamente atribuibles a vacunas	72 horas luego de recibirse la notificación
Exposición a vacunas durante el embarazo, asociada a reacción adversa	7 días corridos luego de recibirse la notificación
Exposición a vacunas durante el embarazo, no asociada a reacción adversa	15 días corridos luego de recibirse la notificación
Eventos no serios/ no graves supuestamente atribuibles a vacunas	Hasta 60 días corridos luego de recibirse la notificación

En cuanto al formato todas las notificaciones deben ser enviadas por XML

Respecto de la seriedad, los nuevos documentos de la OMS refieren la clasificación como "Grave"- "No Grave".

El ESAVI grave es aquel que cumple con cualquiera de las siguientes condiciones:

- Causa la muerte del individuo vacunado
- Pone en peligro inminente la vida del individuo vacunado.
- Obliga a la hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria.
- Es causa de discapacidad o incapacidad persistente o significativa.
- Se sospecha que causó una anomalía congénita o muerte fetal.
- Se sospecha que causó un aborto.

El ESAVI no grave es aquel que no pone en riesgo la vida de la persona vacunada (o del embrión, del feto o del recién nacido en el caso de que la persona vacunada haya sido una embarazada), que desaparece sin tratamiento o con tratamiento sintomático, que no obliga a hospitalizar a la persona afectada y que no ocasiona discapacidad ni trastornos en el largo plazo.

Para reportar casos de error programático y exposición durante el embarazo, los mismos deben enviarse por reporte en línea o XML, completando la información de acuerdo con el formulario de ESAVI dentro de los plazos anteriormente mencionados.