

INSPECCIONES EN FARMACOVIGILANCIA

Contribuciones: GONÇALVES M.* y PAPALE R.M.**

Validación y edición final: CASTRO JL y ROJAS R.***

*Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), Brasil

** Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Argentina

*** Organización Panamericana de la Salud

INTRODUCCIÓN

Para asegurar que el Titular de la autorización de comercialización (TARC) cumplimente las obligaciones regulatorias en Farmacovigilancia, la Autoridad Reguladora Nacional (ARN) conducirá inspecciones de Farmacovigilancia. Las inspecciones de farmacovigilancia pueden ser de rutina para la introducción de un nuevo medicamento al mercado, inspecciones esporádicas o de emergencia. Se basarán en el análisis de documentos, entrevistas, revisión de bases de datos institucionales y evaluación del cumplimiento de los requisitos legales.

Durante la inspección puede ser requerida cualquier documentación relacionada con el sistema de farmacovigilancia de la empresa o relativa al cumplimiento de los requisitos legales que deben cumplirse por los titulares de registro de medicamentos (TARC).

La planificación y ejecución de estas inspecciones serán conducidas por programas de rutina y con criterio de análisis de riesgo. Se dará preferencia a las inspecciones basadas en el riesgo potencial para la salud pública, la naturaleza de los productos, el nivel de uso y otros factores de riesgo.

Los resultados de las inspecciones serán provistos al TARC, que tendrá la oportunidad de formular las consideraciones que hagan a su derecho. Estos resultados serán utilizados para mejorar el cumplimiento de las BPFVG por parte del TARC y podrían ser usados también como la base de acciones regulatorias.

Por lo tanto los objetivos de las inspecciones de farmacovigilancia son:

- a. determinar que el titular de la autorización de comercialización tiene el personal, los sistemas y las instalaciones en el lugar para cumplir con sus obligaciones en este ámbito;
- b. identificar, registrar y determinar los incumplimientos que puedan suponer un riesgo para la salud pública; y
- c. utilizar los resultados de la inspección como base para la acción de cumplimiento, si se estima necesario.

ESTRUCTURAS Y PROCESOS

Tipos de Inspección¹

a. Inspecciones de Rutina

Las inspecciones de rutina serán realizadas por la ARN y en aquellos países donde la farmacovigilancia es descentralizada quedarán a cargo de las Vigilancia Sanitarias locales (estatales, regionales o municipales). En general, se espera que un programa nacional de inspecciones contemple la necesidad de inspecciones de rutina.

El objetivo de estas inspecciones es determinar si el TARC posee personal, sistemas y recursos de funcionamiento en consonancia con las obligaciones regulatorias. Estas inspecciones pueden ser requeridas para uno o más medicamentos específicos elegidos como ejemplos para verificar el funcionamiento del sistema de Farmacovigilancia del TARC y el cumplimiento de sus obligaciones.

El TARC recibirá una comunicación de la inspección programada con la agenda, la cual puede incluir un listado de la documentación requerida para su análisis.

b. Inspecciones Dirigidas o No Programadas

Algunos datos pueden ser utilizados para indicar una inspección no programada en Farmacovigilancia, por ejemplo:

- El TARC no fue previamente inspeccionado.
- El TARC ha comercializado su primer medicamento en el país.
- El TARC está involucrado en un proceso de fusión.
- El TARC ha cambiado su sistema significativamente (por ej., nueva base de datos, subcontratación de actividades).
- La ARN lo considere pertinente.

Las inspecciones dirigidas también pueden ser efectuadas cuando se reconozca una situación específica de seguridad o falta de cumplimiento y la ARN determine que una inspección es la mejor manera de proceder. Estas situaciones pueden ser:

- Demoras o fallas en el cumplimiento de obligaciones específicas o medidas de seguimiento relacionadas al monitoreo de seguridad de medicamentos.
- Demoras en notificaciones expeditivas o periódicas, tales como notificaciones de Eventos Adversos Serios o el envío sistemático de notificaciones incompletas o desestimadas.

¹ Toda la información relativa a las actividades de farmacovigilancia del TARC puede ser parte de las revisiones en las inspecciones. En el caso de otras empresas que forman parte del sistema de farmacovigilancia del TARC, pueden ser inspeccionadas para confirmar su capacidad para contribuir a lograr los requisitos reglamentarios. Hay que recordar que la responsabilidad final de los procesos de farmacovigilancia será siempre del TARC.

- Presentación incompleta o de mala calidad de los Informes Periódicos de Seguridad (IPS).
- Inconsistencias entre notificaciones y otras fuentes de información.
- Falta de comunicación de cambios significativos en el balance beneficio-riesgo de algún medicamento.
- Experiencias previas de inspección.
- Información incompleta de los seguimientos requeridos por ARN.
- Informaciones recibidas de autoridades regulatorias nacionales, de otras ARN o de organismos internacionales.
- Baja adherencia a las exigencias de pedido de información por las autoridades sanitarias locales o por la propia ARN.
- Comunicación de información de Farmacovigilancia al público en general sin notificar previamente a la ARN.
- Retiro de medicamentos por motivos de seguridad sin previo aviso a la ARN.

Es de destacar que, a pesar de que los ejemplos anteriores se consideran un problema potencial, no siempre se llevará a cabo una inspección dirigida.

c. Inspecciones de Sistemas

El objetivo de estas inspecciones es revisar los sistemas, recurso humano y otros recursos disponibles en cumplimiento de las obligaciones regulatorias. Puede utilizarse una especialidad medicinal para testeo del sistema, también podrá utilizarse la misma estrategia en las inspecciones de rutina o las no programadas o dirigidas.

d. Inspecciones No Anunciadas

Está previsto que la mayoría de las inspecciones sean anunciadas. Sin embargo, en ocasiones, será apropiado conducir inspecciones no anunciadas o anunciadas con poco anticipo.

e. Inspecciones de Seguimiento

Cuando la inspección resulte en faltas de cumplimiento, se le solicitará al TARC un plan para corregir los incumplimientos y evitar la recurrencia. Se le podrá requerir al TARC reportes y, cuando sea necesario, la evidencia del progreso. Podrá haber reinspecciones en un tiempo apropiado para verificar el progreso y el éxito de estas acciones.

Planificación de la Inspección

La planificación de la inspección de Farmacovigilancia debe basarse en un enfoque sistemático, basado en el riesgo y con el objetivo de hacer el mejor uso de los recursos de vigilancia y ejecución con el interés de mantener un nivel elevado de protección de la salud pública.

Un enfoque basado en el riesgo para la planificación de la inspección permitirá determinar en consecuencia la frecuencia, el alcance y la amplitud de las inspecciones.

Con el fin de garantizar que los recursos de inspección se utilizan de manera eficiente, la programación y realización de las inspecciones serán determinadas por la preparación de los programas de inspección.

En los países donde la Farmacovigilancia esté descentralizada, las inspecciones podrán ser conducidas tanto por la ARN como por las autoridades sanitarias estatales, regionales o municipales. Con este objeto, deberá existir colaboración y cooperación entre las autoridades sanitarias a fin de minimizar los esfuerzos y evitar la duplicación, maximizando la cobertura. El intercambio de información y comunicación entre los inspectores y evaluadores es importante para asegurar el éxito de priorización y focalización de estas inspecciones.

Los factores que pueden tenerse en cuenta, en su caso, por las autoridades competentes, al establecer los programas de inspección de Farmacovigilancia incluyen, pero no están limitados a: aquellos relacionados con el TARC, su historia regulatoria e inspecciones anteriores; relacionados con las especialidades medicinales que el TARC comercializa (PGR, IPAS, FVI); Sistema de Farmacovigilancia dentro de la estructura del TARC, etc.

Se sugieren los siguientes pasos para la planificación de la inspección:

- Selección de los inspectores con antelación.
- Definición de la fecha de la inspección.
- Información escrita al TARC con el envío de la agenda y la lista de verificación de inspección (en las inspecciones de rutina). Se recomienda que el TARC sea informado con al menos 30 días de antelación.
- Selección de los datos e información sobre la empresa y sus productos.
- Recopilación de notificaciones e informes que serán utilizados para poner a prueba o testear los sistemas de información de la compañía inspeccionada.

Alcance de la Inspección

El alcance de la inspección dependerá de los objetivos de esta, así como la cobertura de las inspecciones previas de las autoridades competentes (una descripción de los tipos de inspección, los disparadores de inspección y puntos a tener en cuenta para los diferentes tipos de inspección).

Los siguientes elementos deben ser considerados en la elaboración del alcance de la inspección, según corresponda:

- la información suministrada en el archivo maestro o registro del Sistema de Farmacovigilancia;
- la información sobre el funcionamiento del Sistema de Farmacovigilancia, por ejemplo, los datos de cumplimiento y auditorías de calidad de datos;
- desencadenantes específicos;

Puede ser apropiado para obtener datos adicionales que se solicitarán antes de una inspección con el fin de seleccionar los sitios adecuados o aclarar aspectos del sistema de Farmacovigilancia.

PROCESO DE INSPECCION

Las inspecciones de Farmacovigilancia se deben planificar, coordinar y realizar dando cuenta de un seguimiento documentado de conformidad con los procedimientos de inspección acordados y desarrollados por la ARN apoyando la armonización de los estados de la región.

La mejora y armonización de las conductas durante la inspección serán promovidos por los procesos y procedimientos acordados, la realización de inspecciones conjuntas o, en su defecto, el intercambio de experiencias y formación de sus actores.

En los procedimientos de los estados de la región relativos a las inspecciones de farmacovigilancia se incluirán, al menos, los siguientes procesos:

- el intercambio de información;
- planificación de la inspección;
- inspecciones previas a la autorización;
- coordinación de las inspecciones de farmacovigilancia;
- coordinación de las inspecciones de terceros países;
- preparación de las inspecciones de farmacovigilancia;
- realización de las inspecciones de farmacovigilancia;
- informes de las inspecciones de farmacovigilancia y de la inspección de seguimiento;
- comunicación y prioridad a las inspecciones de farmacovigilancia y los resultados;
- interacción con la OPS/OMS en relación con las inspecciones y su seguimiento;
- la conservación de registros y archivo de los documentos obtenidos o como resultado de las inspecciones de farmacovigilancia;
- inspecciones sin previo aviso;
- sanciones y la aplicación en caso de incumplimiento grave;
- recomendaciones sobre la formación y experiencia de los inspectores que realizan inspecciones de farmacovigilancia.

Estos procedimientos serán revisados y actualizados según se considere necesario. Nuevos procedimientos también se pueden desarrollar cuando se identifique una necesidad en relación con el proceso de inspección.

Al iniciar el proceso se sugiere la realización de una reunión de apertura, donde se esclarecen los objetivos de la inspección y el tiempo previsto. El área de Farmacovigilancia del TARC se presentará con sus respectivos currículos, experiencias y recursos. Es recomendable que el laboratorio tenga disponibles los documentos identificados como claves para la revisión durante la inspección:

- Notificación de eventos adversos de sus productos

- Procedimientos operativos relacionados a los procesos de Farmacovigilancia
- Planes de Contingencia
- Manual de Procedimientos
- Capacitaciones realizadas por el recurso humano

Los principales procesos relacionados con una inspección de Farmacovigilancia son:

Análisis documental: evidencias de cumplimiento de los indicadores de la lista de inspección (check-list de inspección); entrevistas, testimonios y descripción del proceso acompañados de pruebas; revisión de los sistemas de información: comprobación de la existencia y funcionamiento, testeo con datos de un fármaco. Si hay un desvío en el indicador de calidad, debe preverse una inspección en la línea de producción del fármaco sospechoso.

Se puede aplicar un sistema de puntuación para la inspección de farmacovigilancia. Más detalles de este sistema se describen en las "Directrices para la inspección y entrevista".

En la sesión de clausura, el resultado de la inspección se presentará indicando, por ejemplo, la necesidad de un plan de acción correctiva para los elementos preventivos y no conformidades, y las recomendaciones de un plazo no superior a seis meses para poner en práctica el plan.

Las inspecciones realizadas por la autoridad sanitaria deben resultar en un informe descriptivo que estará disponible para su consulta por la ARN cuando ésta lo solicite.

Directrices para la inspección y entrevista (sistema de puntuación)

La guía de inspección cuenta con 13 indicadores en forma de afirmaciones, y la verificación del cumplimiento se lleva a cabo por el "sí" o "no". Los indicadores son:

- Profesional responsable de Farmacovigilancia
- Documento que describe el Sistema o área de Farmacovigilancia
- Sistema para el registro actualizado relacionado con los reportes de eventos adversos de los productos comercializados.
- Notificaciones
- Documentos exigidos por las normas legales vigentes en el país.
- Autoinspecciones
- Recursos materiales y humanos
- Interacción entre el área de Farmacovigilancia y otras áreas de la empresa.
- Sistema de banco de datos
- Archivos
- Planes de Contingencia
- Capacitación
- Delegación de actividades a terceros (si está aceptado en el país)

Cada indicador tiene una serie de preguntas (ítems), donde a cada elemento se le asigna un puntaje diferenciado de acuerdo a la siguiente clasificación:

A. Críticos

El no cumplimiento de estos ítems afecta de forma adversa los derechos, la seguridad o el bienestar de los pacientes y representan un riesgo para la salud pública. Representan una violación seria de la legislación vigente.

b. Subcríticos

El no cumplimiento de estos ítems podría afectar negativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los pacientes o puede implicar un riesgo para la salud pública. Representan una violación de la legislación vigente.

c. No críticos

No se espera que el incumplimiento de estos elementos afecten negativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de los pacientes.

El cumplimiento del indicador se evalúa en su totalidad por estos ítems, la puntuación máxima para cada indicador es 5. El sistema de farmacovigilancia será evaluado de acuerdo a la tabla de correspondencias a continuación:

IMPLEMENTADO	Cumple con todos los ítems críticos y los sub-críticos
PARCIALMENTE IMPLEMENTADO	Cumple con todos los ítems críticos
NO IMPLEMENTADO	Por lo menos un indicador crítico no fue cumplido

Durante la entrevista, se evalúan los siguientes puntos:

- Procedimientos Operativos Estándar (POE)
- Responsable de Farmacovigilancia
- Plazos para el envío de la notificación a la autoridad sanitaria
- Sistema informático
- Archivo de notificaciones
- Auto-inspección

Puede sugerirse una entrevista del personal involucrado en cualquier actividad de farmacovigilancia, incluyendo, entre otras, a las áreas medica, de información al público, de asuntos regulatorios, de asuntos legales y de calidad.

Los indicadores de la guía de inspección conforman 60 puntos, mientras que la entrevista puede alcanzar los 40 puntos, totalizando de este modo los 100 puntos.

TEMAS A REVISAR

Se revisarán, aunque no exclusivamente, los siguientes ítems como parte de un plan de inspección.

a. Estructura organizativa y gestión de la información

El TARC designará un profesional de la salud con experiencia de nivel superior para ser responsable de la farmacovigilancia (RFV) de los productos licenciados. El RFV deberá

crear y mantener un sistema para el registro sistemático, periódico y actualizado de las actividades y la información relacionada con los informes y notificaciones de eventos adversos recibidos. Se debe también, entre otras funciones, implementar acciones para la autoinspección de farmacovigilancia.

Es necesario que todos los TARC tengan un documento con la descripción detallada de su sistema de Farmacovigilancia (Guía de Buenas Practicas de Farmacovigilancia o Descripción del Sistema de Farmacovigilancia) y, además, un sistema de gestión de riesgos. Este documento debe estar disponible y ser remitido a la autoridad sanitaria cuando sea necesario.

Los elementos constitutivos de este documento mostrando una visión general de las características y los elementos clave sistema de Farmacovigilancia del TARC se describen a continuación:

Responsable de Farmacovigilancia (RFV)

El RFV debe tener residencia en el país. Cada TARC debe enviar a la ARN los siguientes datos:

- Nombre completo
- Domicilio laboral
- Teléfono de contacto

Deberá estar disponible ante previa solicitud de la ARN :

- Curriculum Vitae donde conste información sobre la capacitación, títulos obtenidos y experiencia en el campo de la Farmacovigilancia
- Resumen de las funciones y la descripción del trabajo de Farmacovigilancia
- Descripción del procedimiento aplicable en ausencia de RFV

Durante la Inspección por parte de la autoridad sanitaria la documentación anterior deberá estar disponible para su revisión así como el documento de delegación de tareas. El RFV deberá tener acceso a toda la información que concierne a los productos comercializados por el TARC, tendrá toda la autoridad necesaria para realizar las actualizaciones que estime necesarias con el fin de asegurar el cumplimiento de las normas vigentes.

Organización

El TARC deberá mostrar como está organizado su sistema de Farmacovigilancia, sus partes constitutivas y nivel de jerarquía del área de Farmacovigilancia dentro del organigrama de la empresa. Si existen acuerdos nacionales e internacionales también deberán constar por escrito. Cualquier situación que implique a cualquier medicamento licenciado, también debe tenerse en cuenta.

- Para la descripción de los procedimientos y fuente de notificación de eventos adversos pueden utilizarse esquemas y diagramas de flujo. Las mismas deberán estar disponibles.

Procedimientos operativos

Es esencial que el sistema de Farmacovigilancia sea claro, se posean procedimientos escritos y estos se ejecuten en forma apropiada. A continuación algunos ítems que pueden ser parte de los procedimientos escritos.

- Actividades del RFV y procedimiento en caso de ausencia
- Recolección y gestión de datos de Farmacovigilancia (de los pacientes, profesionales de la salud, entre otros), promoviendo el archivo apropiado para la recuperación de la información en cumplimiento de la confidencialidad.
- Evaluación de la causalidad e imputación de las notificaciones de reacciones adversas, listadas o no listadas.
- Control de calidad, codificación, clasificación, evaluación, validación y notificación a las autoridades sanitarias.
- Proceso de captura de notificaciones de diversas fuentes.
- Procedimiento de monitoreo de notificaciones y su seguimiento.
- Proceso de detección de notificaciones duplicadas.
- Gestión de la información de seguridad proveniente de departamentos de la compañía, que puede incluir - pero no limitarse a - la información médica, legal, regulatoria, de comercialización, de producción, desvíos de calidad, reclamos
- Seguimiento de la literatura científica en todo el mundo
- Elaboración y presentación de Informes Periódicos de Seguridad (IPS)
- Descripción de las actividades de Farmacovigilancia, incluidas:
 - detección de señales y su evaluación.
 - actualización Beneficio-Riesgo
- Elaboración y presentación de los Planes de Gestión de Riesgo (PGR)
- Interacción entre cuestiones de seguridad y desvíos de calidad
- Gestión de solicitudes de información por las autoridades competentes
- Gestión de las restricciones de seguridad urgentes por cuestiones de seguridad
- Comunicación con las autoridades competentes según sea necesario
- Actualización de información de seguridad y de prospectos
- Proceso de lanzamiento en el mercado de productos nuevos y sus cuestiones de seguridad, por ejemplo, ejecución del Plan de Farmacovigilancia de rutina y Plan de Minimización de Riesgo
- Gerenciamiento y uso de base de datos y otros sistemas electrónicos, asegurando la integridad de toda la información
- Procedimiento de autoinspección (auditorías) del sistema de Farmacovigilancia propio, incluyendo el manejo de los hallazgos de auditoría, los procesos de comunicación, capacitación y entrenamiento de los auditores
- Documentación con la descripción del trabajo, calificación y capacitación de quienes participan en cualquier actividad de Farmacovigilancia
- Documentación sobre las políticas y procedimientos para la formación del personal
- Archivo de documentación
- Control de los POE y otros documentos de procedimientos incluyendo su escritura, revisión, aprobación, actualización, distribución y ejecución
- Revisión de los documentos y procesos de acciones correctivas y preventivas

Base de Datos

Las principales bases de datos relacionadas con la Farmacovigilancia del TARC deben enumerarse con una breve descripción de sus funciones y alcances. Si hay necesidad de transferir información a la autoridad sanitaria, este procedimiento debe seguir las pautas reglamentarias.

Actividades contractuales

El desarrollo de las actividades de co-marketing, si están autorizadas, deben incluir explícitamente las actividades relacionadas con la Farmacovigilancia que realizará cada empresa, en especial las responsabilidades del RFV, sus funciones (por ejemplo, el procedimiento relacionado con la presentación de informes, la gestión de la base de datos, la detección de señales), quedando expresamente establecido que la responsabilidad final recae en el TARC.

Capacitación y Entrenamiento

Los equipos que participan en Farmacovigilancia deben estar debidamente capacitados para sus funciones a fin de que se cumplan las responsabilidades. La capacitación también involucra a las personas responsables de las ventas y el proceso de la investigación clínica. Una descripción del sistema de formación debe ser proporcionada en la documentación técnica del sistema de farmacovigilancia.

Gerenciamiento de la Calidad

El sistema de farmacovigilancia deberá sostenerse dentro de un proceso de gestión de la calidad. Esto incluye las responsabilidades del TARC, actividades y documentación, control de calidad y la revisión del sistema y de las acciones correctivas y la prevención de riesgos.

Autoinspecciones

Además de las inspecciones de farmacovigilancia realizadas por la autoridad sanitaria, los TARC deben realizar por lo menos una vez al año, una auto-inspección en relación con las acciones de la farmacovigilancia, manteniendo en su poder el registro de autoinspección con la descripción de las acciones correctivas necesarias y el plan de mejora. Se recomienda que los registros de las auto-inspecciones se conserven durante al menos tres años.

Documentación de soporte

El TARC debe garantizar que el sistema de farmacovigilancia está implementado y documentado. Los documentos y la información relativa al sistema de farmacovigilancia deben ser trazables por el TARC. Este procedimiento de trazabilidad se puede evaluar en una inspección de farmacovigilancia

b. Aspectos legales y administrativos

El cumplimiento de los aspectos legales será evaluado durante las inspecciones. Corresponde a la autoridad sanitaria analizar si el sistema de farmacovigilancia está

vigente y evaluar su competencia en el análisis de los eventos adversos, la documentación y los informes periódicos de Farmacovigilancia. A continuación, se describen directrices sobre el modo de realizar esta parte de la inspección.

Responsable de Farmacovigilancia

El TARC será responsable ante la autoridad sanitaria local de los datos de registro y deberá proveer a la agencia reguladora cualquier actualización que se produzca de los mismos.

Modificación de la relación Beneficio/Riesgo

Una de las principales responsabilidades del TARC es informar inmediatamente a las autoridades competentes de cualquier cambio en la relación entre los beneficios y los riesgos de sus productos comercializados. Cualquier falla en la comunicación puede suponer una amenaza significativa para la salud pública. Cualquier evidencia de incumplimiento de esta comunicación puede implicar una infracción sanitaria.

Notificación obligatoria de eventos adversos, de conformidad con la legislación vigente

El no cumplimiento en el envío de notificaciones, que pueden incluir la falta de notificación o el retardo en la comunicación en relación a los plazos vigentes, la presentación de notificaciones de mala calidad y sin justificación (en particular cuando existe evidencia de que esto es resultado de un inadecuado manejo de los casos de reportes individuales) serán pasibles de considerarse como infracción a las normas vigentes.

Las autoridades sanitarias pueden utilizar algunos métodos para el monitoreo del cumplimiento de las normas de forma prospectiva respecto de los informes de eventos adversos: Monitoreo de eventos adversos graves recibidos por el TARC, en comparación con otras fuentes que información tanto de las compañías farmacéuticas y como de la vigilancia sanitaria. Ausencia de notificaciones, con evidencia de su existencia. Monitoreo del tiempo entre la recepción por el TARC y la presentación a las autoridades sanitarias de las notificaciones, Monitoreo de la calidad de los registros. Presentación de notificaciones consideradas de mala calidad y Seguimiento y evaluación de los informes periódicos de las notificaciones de farmacovigilancia presentados, señalando las discrepancias y el subregistro. En la inspección, puede haber una revisión de una muestra de informes para evaluar la calidad de los datos, comprobando se respetaron los tiempos de notificación de los eventos adversos considerados serios y si éstos fueron reportados ante las autoridades de salud en cumplimiento de los procedimientos.

En otra muestra de notificaciones se puede verificar el registro, seguimiento y evaluación de los casos de exposición de fármacos en el embarazo o en población pediátrica, en función de la normativa vigente de cada país.

Informe Periódico de Seguridad (IPS)

Es a través de este documento que tanto el TARC como la ARN evalúan el perfil de seguridad del fármaco. En la preparación del documento, el TARC debe reevaluar el perfil de seguridad de sus productos, lo que garantiza que las etiquetas, rótulos, prospectos o información para prescribir o para el paciente se actualizan. De ahí la importancia de cumplir con los requisitos regulatorios del IPS.

El incumplimiento puede incluir:

No presentación: falta de presentación del IPS o presentación tardía según normas, no presentación de nueva información cuando sea requerida;

Formato fuera de las especificaciones regulatorias: presentación no conforme a la norma vigente;

Omisión de la información requerida por las disposiciones legales, reglamentarias y vigentes;

Mala calidad de los reportes: pobre documentación sobre eventos adversos o insuficiente información para llevar a cabo una revisión exhaustiva de los casos individuales de reporte de seguridad, las nuevas señales de seguridad no evaluados o uso indebido no destacado

Alteraciones del Documento de Referencia sobre la Seguridad de los Medicamentos (DRSM) - o el prospecto, en su caso -, a partir de la presentación del último IPS, con distorsiones significativas con respecto a este IPS.

Información solicitada por las autoridades sanitarias

En principio, cualquier solicitud de información formulada por una autoridad sanitaria a un TARC debe ser respondida a la brevedad posible o en el tiempo estipulado. Sin lugar a dudas, cuanto más urgente el problema relacionado con farmacovigilancia y su potencial impacto en la salud pública más rápida deberá ser la respuesta. Si el TARC no puede cumplir con los requisitos de las autoridades sanitarias dentro del tiempo requerido, enviará una solicitud de prórroga, con una justificación, para su análisis. Sin embargo, en función de la urgencia, datos parciales podrán ser enviados, hasta la obtención posterior de toda la información necesaria para completar los datos. Si ocurre, este tipo de abordaje debe estar descrito incluyendo la justificación adecuada para el análisis de la autoridad sanitaria.

Presentación de datos adicionales sobre estudios

En caso que existan nuevos datos provenientes de estudios para registro indicando señales de seguridad o cambios en el perfil beneficio/riesgo de los medicamentos, el TARC deberá comunicarlos a la ARN a la mayor brevedad posible.

Estructura organizativa y gestión de la información

Sistema de calidad y procedimientos operativos estándar (POE) para las actividades de Farmacovigilancia.

La documentación de los POE y las instrucciones para cubrir todos los aspectos de la Farmacovigilancia deben incluir, pero no se limitan a, las siguientes actividades:

- Recolección y gestión de datos de Farmacovigilancia (de los pacientes, profesionales de la salud, los departamentos de información médica, los

departamentos de reclamos de calidad, los departamentos de asuntos regulatorios, departamentos jurídicos, centros de producción, etc.)

- Evaluación de la causalidad
- Determinación de la seriedad de las reacciones adversas y si están listadas.
- Codificación
- Evitar la duplicación de informes
- Asegurar el cumplimiento de la presentación de informes
- Identificación y seguimiento de los informes iniciales
- Utilización de reportes de otras organizaciones (ejemplo, de Organizaciones de Investigación por Contrato).
- Revisión, validación y seguimiento de sospechas de reacciones adversas.
- Gestión de datos: almacenamiento apropiado y recuperación de información, seguimiento de informes y cumplimiento de la confidencialidad.
- Reportes expeditos a la ARN.
- Seguimiento de la literatura científica en todo el mundo.
- Responsable de Farmacovigilancia (RFV)
 - Documentación que identifique al RFV junto con su calificación y entrenamiento.
 - Documentación del RFV y datos de contacto.
 - Verificación de que el RFV tiene acceso a toda la información de Farmacovigilancia y de seguridad de medicamentos.
 - Verificación de que el RFV ha sido notificado a la ARN.
 - Verificación de que el RFV tiene suficiente autoridad para hacer modificaciones al sistema de Farmacovigilancia con el fin de asegurar el cumplimiento.
 - Documentación para la delegación de tareas.
 - Verificación del proceso de respaldo (back-up) cuando el RFV está ausente.
- Recursos y capacitación del personal
 - Entrevista del personal involucrado en cualquier actividad de Farmacovigilancia, incluyendo, entre otras, a las áreas médica, de información al público, de asuntos regulatorios, de asuntos legales y departamento de calidad.
 - Documentación con la descripción del trabajo, calificación y capacitación de quienes participan en cualquier actividad de Farmacovigilancia.
 - Documentación sobre las políticas y procedimientos para la formación del personal.

MEDIDAS SANITARIAS Y SANCIONES

Al final de la inspección se puede concluir que el sistema de farmacovigilancia de la empresa es:

- **SATISFACTORIO:** La empresa cuenta con un sistema de farmacovigilancia capaz de cumplir con los aspectos legales de la legislación y se asegura que las acciones apropiadas, de ser necesario, se toman en tiempo y forma para mantener la seguridad de sus productos.

- **CON OBSERVACIONES:** La empresa cuenta con un sistema de farmacovigilancia que cumple parcialmente los aspectos legales de la legislación y vela por que se tomen las medidas apropiadas, si fuera necesario, para mantener la seguridad de sus productos.
- **INSATISFACTORIO:** La empresa no cuenta con un sistema de farmacovigilancia que cumpla con los aspectos legales de la regulación y no ha demostrado cumplir con las condiciones técnicas y operativas para que se tomen las medidas apropiadas, si fuera necesario, para mantener la seguridad de sus productos. De acuerdo con la legislación vigente, se puede considerar una violación sanitaria.

Según la legislación y con el fin de proteger la salud pública, las autoridades competentes tienen la obligación de garantizar el cumplimiento de las obligaciones de farmacovigilancia.

Cuando se detecta el incumplimiento de las obligaciones de farmacovigilancia, las medidas necesarias serán juzgadas caso por caso. Qué medidas se tomarán dependerá del potencial impacto en la salud pública negativa del incumplimiento. La acción puede ser tomada por la ARN en concordancia o no con acciones semejantes tomadas por otros estados de la región, según proceda. La ARN adoptará las medidas necesarias para garantizar que el titular de la autorización de comercialización sea sujeto a sanciones efectivas, proporcionadas y disuasorias.

En caso de tener que elaborar un plan de acción, es preciso establecer un plazo para su puesta en práctica. Se recomiendan los siguientes plazos:

- Aplicación inmediata: plazo de 1 mes después de la inspección
- Aplicación en el mediano plazo: 1-3 meses después de la inspección
- Aplicación a largo plazo: 3-6 meses después de la inspección

Las siguientes acciones pueden resultar de una inspección de Farmacovigilancia:

- **Orientación:** recomendaciones sobre el cumplimiento de los requerimientos regulatorios establecidos en la presente disposición.
- **Reinspección:** nuevas inspecciones para verificar el cumplimiento de las orientaciones o de los requerimientos regulatorios establecidos en la presente disposición.
- **Advertencia:** recomendaciones formales al TARC sobre la necesidad de cumplir con los requerimientos regulatorios.
- **Restricciones por motivos de seguridad:** medidas como suspensión de comercialización y uso o cancelación del registro de un producto.
- Otras medidas que la ARN considere pertinentes de acuerdo con la normativa aplicable.

GESTION DE REGISTRO Y ARCHIVO

Formación y capacitación de los inspectores

Los inspectores que participan en la realización de inspecciones de farmacovigilancia deben ser funcionarios, ser designados por la autoridad de la ARN de conformidad con la reglamentación nacional y seguir las disposiciones de la autoridad nacional competente.

Se recomienda que los inspectores sean nombrados con base en su experiencia y en los requisitos mínimos establecidos por la autoridad nacional competente. Además, se deben tener en cuenta las recomendaciones para la formación y experiencia descritas en los perfiles del inspector.

Los inspectores deben recibir formación en la medida necesaria para garantizar su competencia en las habilidades necesarias para la preparación, realización y presentación de informes de inspecciones. También deben recibir capacitación en los procesos de farmacovigilancia y los requisitos de tal manera que sean capaces de comprender los diferentes aspectos de un sistema de farmacovigilancia.

Los inspectores serán responsables del mantenimiento y archivo de la documentación obtenida como resultado de las inspecciones de farmacovigilancia.

Los inspectores deberán realizar sus actividades conforme a los procedimientos operativos estándares para asegurar que se mantengan las competencias de inspección.

En particular, los inspectores deben mantenerse al día con el estado actual de la legislación y las directrices de farmacovigilancia.

Gestión de la calidad del proceso de inspección de Farmacovigilancia

La Calidad del proceso de inspección de farmacovigilancia es administrada por las autoridades nacionales competentes y cubierta por los sistemas de farmacovigilancia y sistemas de calidad asociados, lo que significa que el proceso está sujeto a auditoría.

La Calidad y consistencia de las inspecciones se ve facilitada por los procedimientos operativos para las inspecciones de farmacovigilancia desarrollados para tal fin.

Intercambio de información con otras áreas de la ARN

La ARN cooperará para facilitar el intercambio de información sobre las inspecciones con las otras áreas de competencia, en particular en los siguientes temas:

- La información sobre las inspecciones planificadas y llevadas a cabo con el fin de evitar repeticiones innecesarias y la duplicación de las actividades, así como la optimización de los recursos de inspección.
- La información sobre el alcance de la inspección con el fin de enfocar las inspecciones futuras.

- La información sobre los resultados de la inspección, en particular, cuando el resultado es que el titular de la autorización de comercialización no cumple con los requisitos establecidos en la legislación y las orientaciones pertinentes. Un resumen de los resultados críticos y/o importantes y un resumen de las acciones correctivas y preventivas correspondientes con su seguimiento debe ser intercambiado.
- Herramientas y procedimientos desarrollados para facilitar y optimizar el intercambio y puesta en común de la información y la comunicación dentro de la ARN y con las autoridades regionales si aplica.

La ARN pueden crear mecanismos para que los resultados de las inspecciones de farmacovigilancia estén vinculados a otros procesos que se relacionan con la empresa y el producto. Por ejemplo, la inspección de Farmacovigilancia debe ser satisfactoria para que la empresa pueda obtener un Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación (emitido por la propia ARN) o para que el registro de determinada especialidad medicinal sea renovado.

RESPONSABILIDADES DEL TARC Y EL RFV EN LAS INSPECCIONES

La responsabilidad legal derivada del cumplimiento de las obligaciones de Farmacovigilancia recae siempre en el TARC, debiendo asumir sus responsabilidades y obligaciones con respecto a las especialidades medicinales que tiene autorizadas y asegurar la adopción de las medidas oportunas cuando sea necesario.

El TARC debe garantizar la existencia de un sistema de farmacovigilancia capaz de cumplir con los aspectos legales y garantizar que se tomen las acciones apropiadas cuando sea necesario. Toda la información pertinente sobre el balance beneficio/riesgo de los medicamentos debe ser dirigida a la ARN de conformidad con la legislación vigente. El TARC también debe contar con un documento que describa su sistema de farmacovigilancia, documentar y tener evidencia de que el RFV tiene las capacidades técnicas y recursos para desarrollar sus funciones.

El papel del RFV es muy importante y debe contar con un documento que describa sus funciones, atribuciones y responsabilidades; y asimismo que indique el tipo de apoyo necesario que el TARC debe proveer para dar curso al cumplimiento y la aplicación de la farmacovigilancia. El TARC debe proveer toda la información de los productos que comercializa al RFV para que este pueda cumplir con todas las funciones de Farmacovigilancia. El RFV debe proporcionar la información que posibilite el contacto entre éste y la ARN. El RFV debe estar disponible a fin de informar a la ARN en todo momento en caso de existir la necesidad.

En conformidad con las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia cada laboratorio Titular de la Autorización de Registro y Comercialización deberá:

- Llevar un registro detallado de todas las sospechas de reacciones adversas que se produzcan con sus especialidades medicinales en el país. Las notificaciones de sospechas de casos individuales de reacciones adversas que cumplan los criterios

señalados se comunicarán a la autoridad sanitaria (preferentemente) por vía electrónica utilizando la terminología médica internacionalmente aceptada.

- Registrar y comunicar a la autoridad sanitaria, las sospechas de reacciones adversas, consideradas obligatorias por la legislación vigente y que hayan ocurrido en el país, dentro de los plazos legales.
- Codificar, evaluar la seriedad, causalidad y prevención de las reacciones adversas recibidas. Entrar en contacto con el notificador para complementar los datos o verificar la información, cuando sea necesario. Realizar el seguimiento de los casos graves, **sin desenlace clínico**. En este caso se debe informar a la autoridad sanitaria que se trata de una notificación en seguimiento. Notificar al Departamento de Farmacovigilancia de la ARN cuando se detecte que una mujer embarazada es expuesta a un medicamento, a pesar de no producirse un evento adverso.
- Notificar tanto las sospechas de reacciones adversas serias asociadas a medicamentos autorizados, como las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas.
- Asegurarse de que los reportes enviados tengan la mínima información indispensable, correspondiente a los campos mínimos y obligatorios presentes en el formulario de notificación utilizado por la ARN.
- Realizar un seguimiento de la literatura científica nacional e internacional, con el fin de identificar los casos publicados de reacciones adversas ocurridas en el país con sus especialidades medicinales.
- Garantizar que las sospechas de reacciones adversas serias que ocurran durante el transcurso de un estudio post-comercialización, y de las que pueda esperarse que razonablemente tengan conocimiento, sean comunicadas siempre y cuando la el medicamento se encuentre registrado en el país, de acuerdo con la legislación vigente. Proporcionar datos sobre el volumen de producción y ventas, así como cualquier otro dato relativo a los informes de sus productos cuando lo solicite la autoridad sanitaria. Disponer de un sistema para el registro sistemático, periódico y actualizado de las actividades y la información relacionados con los informes de eventos adversos recibidos. Guardar las notificaciones, de forma sistemática, a fin de permitir su trazabilidad y el acceso rápido a la información. Se recomienda que los archivos físicos y electrónicos se mantengan bajo la responsabilidad de la compañía al menos por 20 años. Presentar ante el Departamento de Farmacovigilancia de la ARN todas las sospechas de reacciones adversas nacionales e internacionales en un Informe Periódico de Seguridad (IPS).
- En todos los casos del ítem anterior deberán incluirse datos de registro y de seguridad locales, para el período y el producto que se está informando.
- Mantener los procedimiento que faciliten la identificación de señales de seguridad relacionados con sus productos. Implementar los Planes de Minimización del Riesgo o de Gestión de Riesgo cuando sea solicitado por la ARN. Los Planes también se pueden desarrollar en forma voluntaria por la propia empresa. Producir IPS de sus medicamentos. Realizar una evaluación continua de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que tenga autorizados en el país y comunicar inmediatamente a la ARN toda aquella información nueva que pueda influir en la evaluación global de la relación beneficio-riesgo.
- Suministrar un informe de la relación beneficio-riesgo cuando la ARN lo solicite.

- Llevar a cabo los Planes de Gestión de Riesgo que para cada medicamento se establezcan, incluyendo los estudios que las autoridades competentes juzguen necesarios para evaluar la seguridad del medicamento.
- Abstenerse de comunicar al público y a los profesionales de la salud cuestiones de Farmacovigilancia relativas a su medicamento autorizado sin que previamente se hayan comunicado tales cuestiones a la ARN. El TARC se cerciorará de que la información se presente de manera objetiva y no sea engañosa, y sin omitir información de seguridad relevante.
- Informar dentro del plazo estipulado por la norma (o a la brevedad posible) a las autoridades sanitarias de todas las medidas de acción tomadas por la propia empresa en relación con sus productos, que afecten la seguridad de los pacientes. Reportar las sospechas de eventos adversos en vacunas (ESAVI), tanto de vacunas incluidas en el Calendario Nacional de Vacunación como aquellas fuera de calendario. La notificación de los eventos seguirá las normas legales de cada país y el flujo acordado entre la ARN y el órgano coordinador del Programa Nacional de Inmunizaciones. Cumplimentar las disposiciones de los programas de Farmacovigilancia intensiva vigentes.
- Implementar acciones de auto-inspección de Farmacovigilancia. Implantar mecanismos para recibir las notificaciones de los profesionales de la salud y los consumidores o pacientes, garantizando su confidencialidad. Responder a los requerimientos de las autoridades sanitarias para evaluar el perfil de seguridad y eficacia de los medicamentos.
- Disponer de una persona adecuadamente calificada como Responsable en materia de Farmacovigilancia (RFV) y comunicarlo al Departamento de Farmacovigilancia de la ARN.
- Garantizar que todo el personal de la compañía tenga formación adecuada a sus responsabilidades en materia de Farmacovigilancia.
- Garantizar el cumplimiento de los procedimientos de trabajo apropiados, basándose en los POE apropiados.
- Garantizar un sistema de archivo que permita conservar adecuadamente toda la documentación relacionada con las responsabilidades y actividades de Farmacovigilancia. Las responsabilidades en la gestión del archivo deberán estar definidas por escrito.
- Establecer un programa de auditorías, con el fin de garantizar que el sistema de Farmacovigilancia se adecúe a las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

Responsabilidades del Responsable de Farmacovigilancia (RFV)

El Responsable de Farmacovigilancia (RFV) será el único interlocutor válido en términos de Farmacovigilancia ante el Departamento de Farmacovigilancia de la ARN. El RFV actuará como punto de contacto para las inspecciones de Farmacovigilancia realizadas en el país. Por lo tanto, el RFV debe presentarse a las autoridades sanitarias competentes, como miembro responsable del área, proporcionando su nombre, teléfonos y dirección electrónica de contacto.

El responsable de Farmacovigilancia deberá:

- Establecer y mantener un sistema de Farmacovigilancia para el TARC

- Tener una visión general de los perfiles de seguridad y las cuestiones relativas a emergencias con riesgo real o potencial de la salud pública de los productos del TARC; **siendo el punto central del TARC ante las ARN durante las 24 hs.** El RFV será responsable de generar y mantener un sistema que posea la estructura y performance que garantice que toda la información sobre eventos adversos notificados al TARC, sea registrada, procesada y archivada, y que el sistema de Farmacovigilancia cumpla con las directrices y orientaciones regulatorias.
- Garantizar la constante mejora del sistema mediante la evaluación continua y las auto-inspecciones en el período post-registro de sus productos.
- Garantizar que los requerimientos de la autoridad sanitaria con respecto a la información sobre los beneficios y la evaluación de riesgos de sus productos sean proporcionados completa y rápidamente, incluyendo la provisión de información sobre el volumen de ventas o de prescripciones u otros estudios realizados.

El sistema de farmacovigilancia del TARC no se puede desarrollar sin la observancia de todos los aspectos de seguridad pertinentes de sus productos. Esto incluye el control de calidad, aseguramiento de la calidad, la implementación de los Procedimientos Operativos Estándar (POE), la existencia de bases de datos, los acuerdos contractuales, los datos de cumplimiento normativo (por ejemplo: la calidad, la integridad y la remisión oportuna de los informes periódicos de Farmacovigilancia y Notificaciones de casos individuales), la auditoría interna, la auto-inspección y la formación del personal en materia de farmacovigilancia.

Responsabilidades del TARC en relación al RFV

El TARC debe proporcionar el apoyo adecuado para que el RFV pueda desarrollar sus funciones. Esto implica procesos de trabajo, recursos materiales y humanos, mecanismos de comunicación y el acceso a todas las fuentes de información pertinentes para el pleno desarrollo de las actividades.

Además, el TARC debe asegurarse de que existe documentación completa que cubra todos los procedimientos y actividades del RFV. Estos mecanismos deben ser lo suficientemente adecuados para asegurar que el RFV pueda recibir o solicitar cualquier información pertinente. El TARC también debe implementar mecanismos para que el RFV esté suficientemente informado de todos los aspectos de seguridad de las drogas y cualquier otra información relacionada con la evaluación de la relación beneficio/riesgo.

El RFV debe tener suficiente autoridad para

- Implementar cambios en el sistema de Farmacovigilancia para promover, mantener o mejorar el cumplimiento de las exigencias regulatorias.
- Promover inclusiones o sugerencias en los Planes de Farmacovigilancia y de Minimización de Riesgo.
- Contribuir a la preparación de las medidas regulatorias, en respuesta a problemas de seguridad (por ejemplo: restricciones de seguridad urgentes, producción de informes técnicos tales como carta a los profesionales de la salud o usuarios de medicamentos). El TARC debe tener un plan de contingencia para imprevistos en

relación con el personal, fallo de los sistemas informáticos relativos a sus base de datos.

Delegación de las actividades en la farmacovigilancia

El TARC puede transferir cualquiera o todas las actividades de farmacovigilancia a una persona u organización, pero la responsabilidad de las obligaciones legales y sanitarias siempre recaerán en él. En caso de delegar actividades, las mismas deberán estar claramente establecidas por contrato, describiendo las funciones que va a desarrollar el tercero. Este contrato deberá incluir la posibilidad de que la autoridad sanitaria pueda inspeccionar su actividades y funciones, dependiendo de la necesidad y especificidad.

En el caso de acuerdos contractuales debe haber una definición clara de las responsabilidades en la farmacovigilancia. Sin embargo, la duplicación de las presentaciones de los informes de casos individuales debe evitarse.

TRANSPARENCIA

La información sobre el desarrollo y los resultados de las inspecciones de farmacovigilancia y el seguimiento puede hacerse pública en los países donde esos procedimientos sean adoptados por las autoridades sanitarias.

BORRADOR EN CONSULTA