



INSTRUCCIONES PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

(versión 4, 3 febrero 2014)

Transmisión electrónica de sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ¹

El Reglamento (UE) 1235/2010 y las Directiva 2012/26/UE y Directiva 2010/84/UE que modifica la Directiva 2001/83/CE, establecen el procedimiento comunitario para la autorización y control de medicamentos en la Unión Europea. En dichas normativas europeas se establece el marco para organizar una red de transmisión e intercambio de datos en farmacovigilancia entre los laboratorios farmacéuticos titulares de la autorización de comercialización (TAC), y las autoridades reguladoras (AR), entendiéndose como autoridad reguladora en este ámbito a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Las instrucciones reflejadas en este documento únicamente hacen referencia a los casos expeditivos de sospechas de reacciones adversas (*ICSR – Individual Case Safety Reports*) ocurridos en la fase pos-autorización. Este documento no es aplicable a medicamentos de investigación y medicamentos no investigados que ocurran en ensayos clínicos dirigidos de acuerdo a la Directiva 2001/20/EC.

¹ Versión actualizada del documento “Avance sobre la transmisión electrónica de sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)” V3



ÍNDICE

1. Carga Online	4
1.1. Requerimientos técnicos	4
1.2. Solicitud de código de usuario	5
1.3. Envío de casos desde la AEMPS a los TAC	5
2. Transmisión en formato xml	6
2.1. Requerimientos técnicos para transmisión xml	6
2.2. Requerimientos de la AEMPS para la transmisión electrónica de ICSR	7
2.3. Otros requerimientos de la AEMPS	7
2.3.1. Idioma	7
2.3.2. MedDRA	8
2.3.3. ICSR de revistas y publicaciones	8
3. Dudas y aclaraciones	8
4. Más información	9
5. Glosario	9
6. Esquema para la solicitud de acceso a la transmisión electrónica	11



TRANSMISIÓN ELECTRÓNICA DE CASOS EXPEDITIVOS DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS (ICSR)

El Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, establece como obligación de los titulares de autorización (TAC) comunicar por vía electrónica los casos individuales de sospechas de reacciones adversas (ICSR) atendiendo a las directrices europeas sobre buenas prácticas de farmacovigilancia ([Guideline on good pharmacovigilance practices Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products](#)).

Los TAC deben enviar por medios electrónicos a la base de datos EudraVigilance todas las sospechas de reacciones adversas. Esto será de aplicación a partir de los seis meses siguientes a la fecha en la que se hayan establecido las funcionalidades de la base de datos EudraVigilance. Hasta ese momento los TAC enviarán de forma electrónica al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (SEFV-H) únicamente las sospechas de reacciones adversas graves ocurridas en España notificadas por los profesionales sanitarios o por los ciudadanos. Las sospechas de reacciones adversas graves recibidas por el SEFV-H serán enviadas electrónicamente a EudraVigilance por la AEMPS.

La AEMPS ofrece dos alternativas para efectuar la transmisión electrónica de sospechas de ICSR graves ocurridas en España:

- Carga on-line en FEDRA: diseñada para aquellas compañías que notifiquen un número reducido de ICSR. En un entorno web seguro los TAC cargan individualmente los ICSR en FEDRA. Esta herramienta únicamente permite el envío de información del TAC a la AEMPS, por lo tanto, no puede utilizarse para enviar ICSR a otros países de la UE o a la EMA.
- Transmisión en XML: el intercambio electrónico se realizará según los estándares de ICH E2B (M), M1, y M2. Existen varias alternativas para la transmisión electrónica de XML. Los TAC puede desarrollar su propio "Estri gateway" (ICH M2), es decir, integrar en su base de datos la capacidad de generar y enviar mensajes XML. Por otro lado, la EMA ha desarrollado herramientas para facilitar el intercambio electrónico de ICSR, en concreto "Eudravigilance Web Trader". Esta aplicación informática presenta varias opciones de uso. La función "posting" permite enviar y recibir ICSR y se diseñó para aquellas compañías cuyas bases de datos sean capaces de generar mensajes en XML, pero no de enviarlos. La funcionalidad "EudraVigilance-Web" es similar a la carga on-line que ofrece la AEMPS, pero adicionalmente permite el envío a distintos receptores (autoridades reguladoras y TAC).

Las notificaciones individuales de casos de sospechas de RAM graves que ocurran fuera del EEE, con medicamentos autorizados en España, serán enviadas electrónicamente, en un plazo máximo de 15 días, por el TAC únicamente a EudraVigilance. La AEMPS considerará que ha recibido la comunicación de estos casos al ser enviados a EudraVigilance.



1. CARGA ON-LINE

La AEMPS ha habilitado en el portal SINAEM un acceso on-line para que los TAC carguen directamente los casos individuales de sospechas de reacciones adversas graves objeto de notificación expeditiva en FEDRA. Estas notificaciones serán evaluadas y validadas por los CAFV correspondientes, cumpliendo así la normativa española vigente.

Esta opción sólo estará disponible durante el periodo transitorio ya que la carga on-line en FEDRA no permite enviar los casos directamente a EudraVigilance.

El portal SINAEM da entrada a todas las bases de datos de la AEMPS y es el punto de acceso para poder enviar las notificaciones de sospechas de RAM mediante carga on-line. El acceso a SINAEM (<https://sinaem.agemed.es>) es un entorno seguro, que cumple el protocolo de seguridad SSL, y requiere que el usuario tenga instalado en su ordenador un certificado electrónico emitido por la Autoridad de Certificación. En España, la Autoridad de Certificación es la Fábrica Nacional de Moneda y Timbre (FNMT). Con un certificado electrónico clase 2CA, que se puede solicitar a través de Internet (ver <http://www.fnmt.es>), se conectará con SINAEM. Se recomienda que si se prevé el acceso de más de una persona a esta función, se solicite para cada una el correspondiente certificado electrónico para evitar complicaciones. El certificado electrónico puede ser individual o institucional otorgado por la FNMT a la compañía. Los certificados tienen una caducidad de 2-3 años, siendo necesaria su renovación.

1.1 Requerimientos técnicos para carga online

Los ordenadores que se utilicen para la conexión a FEDRA a través de SINAEM deberán cumplir los siguientes requerimientos:

- Microsoft Windows® NT, o Windows® 2000, o Windows® XP.
- Microsoft Office® 2000, u Office® XP.
- MS-Internet Explorer® 6.0 o MS-Internet Explorer® 8.0 con Servi Pack 1, con intensidad de cifrado de 128 bits. La versión 6.0 lleva ya incorporado la intensidad de cifrado de 128 bits, el máximo nivel de protección posible.
- Acceso a Internet: para la conexión a Internet se aconseja ADSL con 128 kbps, como mínimo de ancho de banda.

No se recomienda utilizar MS-Windows Vista.



1.2. Solicitud del código de Usuario

Para poder realizar la carga on-line de los ICSR se solicitará a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia el pertinente código de usuario, que junto con una contraseña individualizada que se proporcionará, permitirá el acceso personal de cada usuario a FEDRA. La solicitud se realizará por el representante legal de la empresa enviando el [Formulario de solicitud de usuarios carga on-line en FEDRA](#), a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, a través de una de las siguientes opciones:

- El Registro General de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en C/ Campezo nº 1, de Madrid, 28022.
- El fax 918 225 336 de la Secretaría de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
- La dirección de correo electrónico: fvicsr@aemps.es .

Una vez dado de alta el usuario, al entrar al portal SINAEM podrá acceder a FEDRA a través del icono correspondiente. El manual de usuario, con las instrucciones a seguir para cargar un caso individual de sospecha de RAM, estará accesible en PDF dentro de la propia base de datos.

1.3. Envío de casos desde la AEMPS a los TAC

Desde la AEMPS se realiza dos veces a la semana en envío de los casos expeditivos del SEFV-H a la industria. Las compañías que se acojan a la carga on-line recibirán los casos relacionados con su medicamento en papel mediante correo postal.



2. TRANSMISIÓN EN FORMATO XML

El sistema FEDRA es compatible con el sistema europeo de proceso de datos Eudravigilance, por el que se comunican las notificaciones de ICSR a la EMA. La conexión se hará de forma electrónica, siguiendo el documento ICH M2, a través del nodo de comunicaciones de la EMA. Esta modalidad de conexión electrónica permite enviar más de un ICSR en cada mensaje XML.

Este sistema se utilizará por los TAC para comunicar a la AEMPS los ICSR que les hayan notificado, ocurridos en España durante el periodo transitorio. Por esta vía, la AEMPS comunicará estos casos a la EMA (EudraVigilance)

Finalizado el periodo transitorio los TAC podrán comunicar los ICSR directamente a EudraVigilance mediante esta opción.

2.1. Requerimientos para transmisión XML.

EL TAC debe solicitar a la EMA que le otorgue una clave de usuario ("profile-ID") que identificará a dicho laboratorio en la transmisión electrónica. Cada TAC dispondrá de dos Profile-ID uno para el entorno de pruebas (o test) y otro para el entorno de producción. Si un TAC decide que la transmisión de los ICSR de todos los laboratorios que forman un grupo empresarial se vaya a hacer a través de un único Profile-ID, el TAC tiene que comunicar a la AEMPS los laboratorios que forman parte del grupo. Para permitir, a su vez que la AEMPS envíe a ese único profile-ID los ICSR relativos a medicamentos pertenecientes a cualquier TAC del grupo empresarial.

Del mismo modo, la EMA ha otorgado a la AEMPS los siguientes identificadores (profile-ID) para farmacovigilancia humana:

- Entorno de pruebas o test: **AGEMEDT**
- Entorno de producción: **AGEMED**

Cuando se realice un envío desde las compañías farmacéuticas, el EMISOR será el profile-ID de la compañía y el RECEPTOR será el profile-ID de la Agencia para farmacovigilancia; AGEMED o AGEMEDT en función del entorno que estemos trabajando. Si el envío se realiza desde la Agencia hacia las compañías, el EMISOR será profile-ID de la Agencia y el RECEPTOR será el profile-ID de la compañía.

Los laboratorios que hayan elegido esta opción de transmisión tendrán que realizar unas pruebas de envío similares a las que se realizan con la EMA antes de poder utilizar el sistema con la AEMPS. [El Formulario de solicitud de pruebas de transmisión XML/ Application form to request testing on Electronic transmission with AEMPS](#) debe cumplimentarse por el representante legal de la empresa y dirigirlo a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia a través del Registro General de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (C/ Campezo nº 1, CP 28022 de Madrid). La solicitud también puede realizarse enviando el formulario al número de fax 91 822 53 36 de la Secretaría de la



División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, o al correo electrónico fvicsr@aemps.es. La AEMPS se pondrá en contacto con la persona responsable del laboratorio para concretar cuando y cómo se realizarán las pruebas de transmisión.

Los laboratorios que únicamente están preparados para enviar ICSR pero no para recibirlos tendrán que indicarlo en este formulario. En estos casos, la AEMPS enviará en formato papel por correo postal los ICSR graves que se hayan recibido en el SEFV-H A pesar de ser un envío en papel se considerará una transmisión electrónica y se le otorgará al caso el número mundial correspondiente (A.1.10.1).

2.2. Requerimientos de la AEMPS para la transmisión electrónica de ICSR.

Todos los requerimientos para la transmisión electrónica vienen contemplados en la Guía de EudraVigilance para el procesamiento de casos de sospechas de reacciones adversas ([Note for guidance- EudraVigilance Human- Processing of safety messages and individual case safety reports \(ICSRs\)](#))

2.3. Otros requerimientos de la AEMPS.

2.3.1. Idioma:

El idioma utilizado en todos los campos del E2B que se enumeran a continuación será el inglés, o el español, o ambos siempre que sea posible, manteniendo siempre los vocablos originales dados por el notificador.

A.1.8.1. List of documents held by sender

A.1.13.1. Reason for nullification

A.2.3.1. Study name

B.1.7.1.g Relevant medical history and concurrent conditions: Comments

B.1.7.2.Text for relevant medical history and concurrent conditions

B.1.10.7.1.g. Relevant medical history and concurrent conditions of parent: Comments

B.1.10.7.2. Text for relevant medical history and concurrent conditions of parent (not including reaction)

B.2.i.0. Reaction as reported by primary source

B.3.2. Results of test and procedures relevant to the investigation of patient

B.4.k.6. Dosage test

B.4.k.19. Additional information on drug

B.5.1. Case narrative

B.5.2. Reporter's comment

De acuerdo al RD 577/2013 se requiere incluir en la notificación de sospechas de reacciones adversas las exposiciones de tipo descriptivo y textual íntegras en castellano tal y como se hayan notificado, así como un resumen en inglés.

Este requisito sigue siendo de obligado cumplimiento.



2.3.2. MedDRA:

Toda la terminología médica se codificará empleando el diccionario MedDRA, en su última versión, siguiendo las instrucciones del documento M1 de ICH. Todos los campos MedDRA tienen que cumplimentarse con el código correspondiente, no admitiéndose en el mensaje XML la descripción del término con palabras.

2.3.3. ICSR de revistas y publicaciones:

Los artículos que den lugar a la notificación expeditiva de ICSR se enviará por un lado el ICSR (on-line ó en XML) y adicionalmente una separata del artículo original en formato PDF como archivo adjunto en un correo electrónico a la dirección fvicsr@aemps.es.

El nombre del fichero corresponderá al número mundial (campo **A.1.10**). Adicionalmente, en el "Asunto" del correo electrónico tendrá que figurar el siguiente texto:

"**PUBLICACIÓN** (CC.AA. del notificador (primer autor)) (Nº Notificación (de **A.1.0.1.**))

Ejemplo 1: El laboratorio A notifica al SEFV-H un caso ocurrido en Andalucía recogido de una publicación. El número que asigna a la notificación es el "ES-laboratorioA-45613231".

*Asunto: **PUBLICACION (Andalucía) (ES-LABORATORIOA-45613231)***
Documento adjunto "ES-LABORATORIOA-45613231.pdf"

Ejemplo 2: El laboratorio B detecta un caso ocurrido en Aragón publicado en una revista médica y le asigna el número "ES-laboratorioB-4321". El laboratorio B se lo comunica al laboratorio A. El laboratorio A lo notifica al SEFV y le da la numeración "ES-laboratorioA-9876".

*Asunto: **PUBLICACIÓN (Aragón) (ES-laboratorioA-9876)***
Documento adjunto: "ES-laboratorioB-4321.pdf".

Se recomienda utilizar los títulos abreviados de las revistas biomédicas al incluirlas en el campo correspondiente de referencia bibliográfica, según las Normas de estilo de Vancouver.

3. DUDAS Y ACLARACIONES.

Para cualquier duda, sugerencia o aclaración se debe enviar un correo electrónico a la dirección:

fvicsr@aemps.es



4. MÁS INFORMACIÓN (páginas web).

Direcciones de internet de organismos relacionados:

-Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios:

<http://www.aemps.gob.es>

-Comisión Europea: normas y reglamento:

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm

-Comisión Europea- Módulo VI GVP de Farmacovigilancia Humana:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129135.pdf

-EMA. Agencia Europea de Medicamentos:

<http://www.ema.europa.eu>

-EudraVigilance:

<http://eudravigilance.ema.europa.eu>.

-FNMT (Fábrica Nacional de Moneda y Timbre) certificación digital:

<http://www.fnmt.es>

-Heads of Medicines Agencies (agencias reguladoras de la Unión Europea):

<http://www.hma.eu/>

-ICH (Internacional Conference on Harmonisation) documentos E2A, E2B (M), M1, M2:

<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

-INE (Instituto Nacional de Estadística) códigos INE de ciudades:

<http://www.ine.es/>

-MedDRA MSSO (Maintenance and Support Services Organization):

<http://www.meddramssso.org/>

5. GLOSARIO

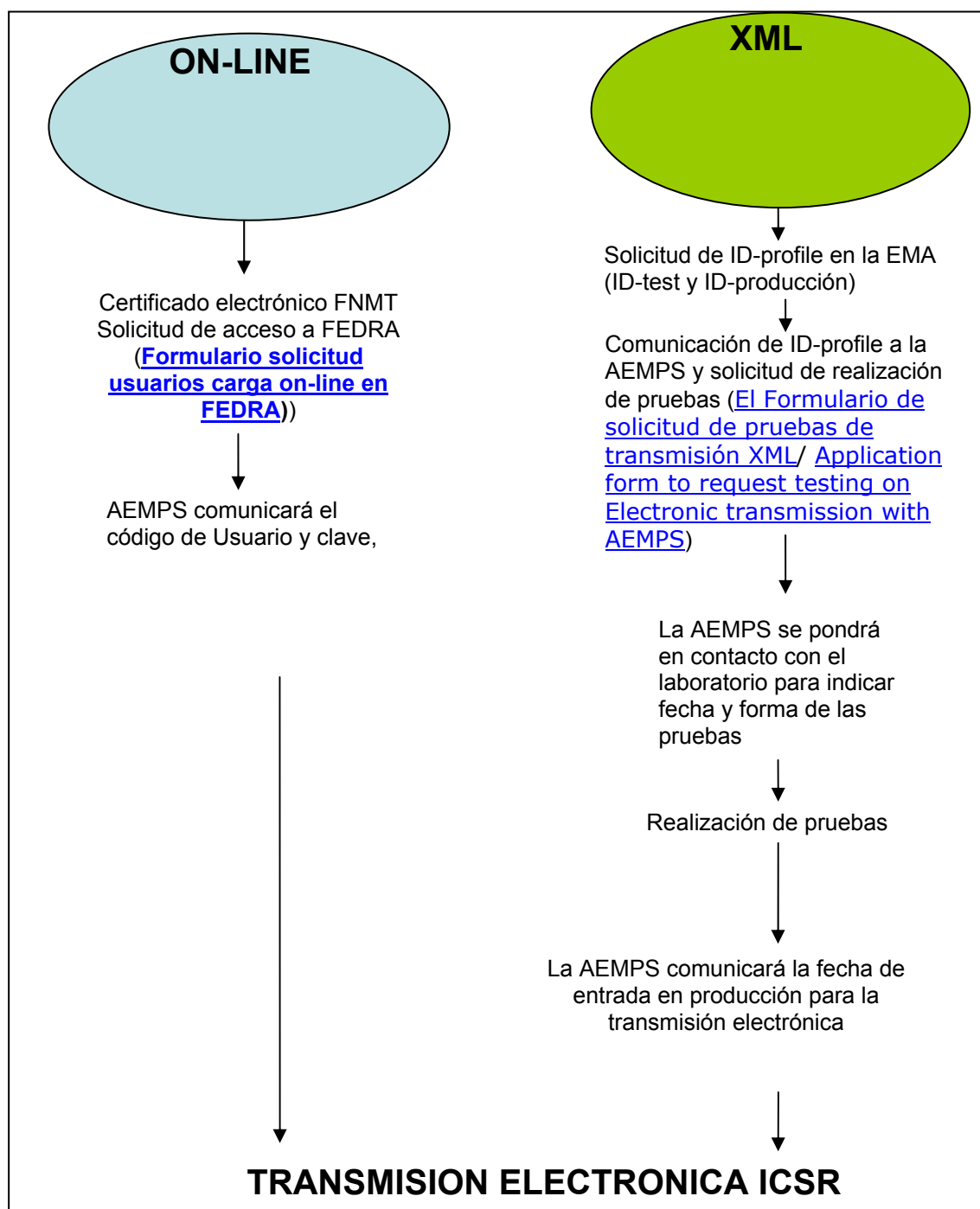
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AR	Autoridad Reguladora
CA/CCAA	Comunidad Autónoma/Comunidades Autónomas
CAFV	Centro Autonómico de Farmacovigilancia



EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ESTRI	Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information
EV	EudraVigilance
EV-PM	EudraVigilance-Post-Authorisation Module
EV-Web	EudraVigilance-Web
E2B	Documento ICH sobre elementos de información
FV	Farmacovigilancia
ICH	International Conference on Harmonisation
ICSR	Individual Case Safety Report
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology
M1	Documento ICH sobre MedDRA
M2	Documento ICH sobre elementos técnicos (DTD, ESTRI)
SEFV-H	Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano
TAC	Titular de Autorización de Comercialización
XML	Extended Markup Language



6. ESQUEMA PARA LA SOLICITUD DE ACCESO A LA TRANSMISIÓN ELECTRÓNICA.



TAC: titular de autorización de comercialización

ICSR: individual case safety report (caso de sospecha de reacción adversa)