

Cómo establecer un sistema de farmacovigilancia para medicamentos veterinarios



Organización Mundial
de Sanidad Animal
Fundada como OIE

Citar como: Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA) (2022). – *Cómo establecer un sistema de farmacovigilancia para medicamentos veterinarios*. 2.^a edición. 32 págs. <https://doi.org/10.20506/pharma.3338>. Licencia: CC BY-SA 3.0 IGO.

Las denominaciones empleadas y la presentación del material en esta publicación no implican la expresión de ninguna opinión por parte de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA) sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras o límites. La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos, estén o no patentados, no implica que la OMSA los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos no mencionados.

El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de este material, y en ningún caso la OMSA podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización. Las opiniones expresadas en la presente publicación son las de los autores y no representan necesariamente las de la OMSA.

© OMSA, 2022

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Attribution-ShareAlike 3.0 IGO de Creative Commons (CC BY-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/igo/legalcode>). Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra para fines no comerciales, siempre que se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la OMSA refrenda una organización, productos o servicios específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OMSA. En caso de adaptación, debe concederse a la obra resultante la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons. Si la obra se traduce, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: “La presente traducción no es obra de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA). La OMSA no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción. La edición original en inglés será el texto auténtico y vinculante.”

Todo litigio que surja en el marco de la licencia y no pueda resolverse de forma amistosa se resolverá a través de mediación y arbitraje según lo dispuesto en el artículo 8 de la licencia, a no ser que se disponga lo contrario en el presente documento. Las reglas de mediación vigentes serán el reglamento de mediación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules>) y todo arbitraje se llevará a cabo conforme al reglamento de arbitraje de la Comisión de las Naciones Unidas para el Derecho Mercantil Internacional (CNUDMI).

Materiales de terceros. Si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, por ejemplo, cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Venta, derechos y licencias. Los productos informativos de la OMSA están disponibles en el sitio web de la OMSA (www.woah.org/es/inicio/) y pueden adquirirse en <https://www.woah.org/es/ebookshop/>.

Fotografía de la portada: © OMSA/Hope Kameta

Índice

1. Introducción	4
2. Farmacovigilancia veterinaria – papel y responsabilidades	6
3. Definición del campo de aplicación de la farmacovigilancia	7
4. Elaboración de una legislación nacional adecuada y orientación adicional	9
5. Creación de un sistema de farmacovigilancia	11
6. Promoción de la farmacovigilancia y fomento de la notificación	14
7. Presentación, recepción y tramitación de notificaciones espontáneas	16
8. Registro de los datos	18
9. Almacenamiento y archivo de los datos de farmacovigilancia	19
10. Informes periódicos de seguridad estandarizados	20
11. Análisis de los datos agregados	21
12. Gestión de riesgo y medidas reglamentarias de seguimiento	25
13. Comunicación de los resultados de la farmacovigilancia	26
14. Inspecciones y garantía de cumplimiento	27
Abreviaturas	28
Definiciones	29
Referencias	30
Anexo: Formulario de notificación de sospecha de reacción adversa veterinaria	31

Relación con las normas internacionales de la OMSA

La OMSA también ha abordado la farmacovigilancia desde un enfoque relacionado con el uso responsable y prudente de los agentes antimicrobianos en los medicamentos veterinarios (*Código Sanitario para los Animales Terrestres*, Artículo 6.2.5. y *Código Sanitario para los Animales Acuáticos*, Artículo 6.2.3.). Estos textos, presentados de manera conjunta y en un formato de fácil uso, están disponibles en: <https://www.woah.org/es/documento/book-amr-esp-fnl-lr/>.

En lo que respecta al seguimiento del mercado de las vacunas, el término «vigilancia de las vacunas» fue introducido en el *Manual de las Pruebas de Diagnóstico y de las Vacunas para los Animales Terrestres*, Capítulo 1.1.8, disponible en: https://www.woah.org/fileadmin/Home/esp/Health_standards/tahm/1.01.08_Principios_produccion_vacunas_veterin.pdf

1. Introducción

El objetivo de este manual es proporcionar información para ayudar a las autoridades nacionales competentes¹ a establecer y gestionar un sistema nacional de farmacovigilancia de productos médicos veterinarios (PMV, incluyendo tanto los medicamentos como las vacunas para animales). Como introducción al tema, respondemos a continuación a tres preguntas fundamentales.

¿Qué es farmacovigilancia?

La farmacovigilancia es un proceso mediante el cual se colecta y analiza información para detectar y prevenir reacciones adversas inesperadas o no deseadas tras el uso de medicamentos². El ámbito de aplicación de la farmacovigilancia veterinaria es principalmente la seguridad y eficacia en los animales y la seguridad en las personas.

¿Por qué es importante la farmacovigilancia?

Es importante monitorear continuamente la seguridad, la calidad y la eficacia de un medicamento veterinario una vez que pasa del desarrollo, registro y aprobación a la disposición de la población en general. La información recogida a través de los sistemas de farmacovigilancia permite la evaluación continua del beneficio/riesgo de un producto médico veterinario en relación con su población destinataria y a lo largo de su ciclo de vida. La existencia de un sistema seguro de farmacovigilancia respalda el enfoque de evaluación de beneficio/riesgo para la concesión de licencias de productos «seguros y eficaces» mediante la revisión analítica de los datos originados del uso del producto.

¿Por qué son importantes la armonización internacional y los formatos de información estándar?

- La convergencia de los sistemas de notificación locales con la notificación mundial de farmacovigilancia, constituye una de las principales ventajas de trabajar de acuerdo con normas armonizadas internacionalmente, ya que permite agrupar los datos y da lugar a una mejor detección de los riesgos potenciales.
- La armonización mundial es particularmente importante ya que el mismo producto médico veterinario puede suministrarse en muchos países; por lo tanto, es esencial agrupar y compartir los datos sobre la

vigilancia de la seguridad de estos productos, tanto a nivel interno por parte de la empresa que comercializa el producto, como entre los países donde se comercializa.

- La adecuación con un sistema armonizado internacionalmente es más rentable en términos de costes y permite una aplicación rápida a diferencia del desarrollo de un sistema nacional único e independiente. Facilita y agiliza la cooperación entre las autoridades e incluso, si así lo desean, permite que compartan la carga de trabajo.
- Un único conjunto de normas internacionales mejora el cumplimiento al eliminar obstáculos administrativos, la duplicación de tareas y la necesidad de reformatear datos.
- Un uso eficiente de los recursos de las autoridades competentes y de la industria permite que los limitados recursos disponibles se centren en actividades que contribuyen a la seguridad y eficacia de los productos, más que en tareas administrativas, en beneficio de la salud animal y de la seguridad de las personas.
- La armonización internacional promueve una mayor disponibilidad de medicamentos de calidad y asequibles.
- Las normas internacionales armonizadas para la farmacovigilancia veterinaria son proporcionadas por la VICH y el VeDDRA (ver abreviaturas en la pág. 27).

Términos más utilizados

Las definiciones de los siguientes términos comúnmente utilizados se encuentran en la Guía VICH GL24:

- 1. Producto médico veterinario (PMV).** Designa cualquier producto medicinal aprobado por tener un efecto protector, terapéutico o de diagnóstico o por alterar funciones fisiológicas cuando se administra o se aplica a un animal. El término se aplica a los productos terapéuticos, biológicos, de diagnóstico y modificadores de la función fisiológica.
- 2. Evento adverso.** Designa cualquier acontecimiento observado en animales, se considere o no relacionado con el producto, que sea desfavorable y no intencional y que se produzca después de cualquier uso de un PMV (usado según indicaciones de la etiqueta o no). Se incluyen los eventos relacionados con la sospecha de falta de eficacia esperada de acuerdo con las indicaciones aprobadas o con reacciones nocivas observadas en humanos después de la exposición a PMV.
- 3. Evento adverso grave.** Designa cualquier evento adverso que ocasione la muerte, ponga en peligro la vida, provoque una discapacidad/invalidez

¹ La autoridad nacional competente también puede conocerse como autoridad reguladora u organismo de regulación, dependiendo de la estructura gubernamental.

² Se trata de una versión simplificada del ámbito de aplicación de la definición que figura en la Guía VICH GL24, para más definiciones, véase página 34.

permanente o significativa, o una anomalía congénita o un defecto de nacimiento. Para animales manejados y tratados como grupo, sólo se considera un evento adverso grave el aumento de la incidencia de este tipo de eventos adversos que exceda los niveles usualmente esperados en ese grupo en particular.

4. **Evento adverso inesperado.** Designa un evento adverso que por su naturaleza, gravedad o consecuencias no se encuentra descrito en el etiquetado aprobado o en los documentos aprobados que describen los eventos adversos de un PMV.
5. **Informes de eventos adversos.** Designa una comunicación de un notificante inicial identificable que incluye por lo menos la siguiente información: identificación del notificador, identificación de un animal(es) o persona(s), identificación del PMV identificable, uno o más eventos adversos. En un informe individual, deberá(n) incluirse un animal o una persona, o un grupo (desde el punto de vista médico), que presenta signos clínicos similares.

6. **Titular de la autorización de comercialización (TAC).** Designa una entidad comercial que, de acuerdo con la autoridad reguladora, es responsable de la farmacovigilancia de un PMV.

7. **Autoridad reguladora o autoridad nacional competente (ANC).** Designa la autoridad reguladora nacional o regional que, con arreglo a la legislación, es responsable de la entrega, adaptación o retiro de comercialización de las autorizaciones/licencias de PMV y de las actividades de farmacovigilancia.

8. **Informes actualizados de resúmenes periódicos.** Designa el documento sometido a la autoridad reguladora a intervalos definidos para apoyar la continua comercialización y adecuación con el etiquetado aprobado del producto de uso veterinario y deberá incluir un análisis de todos los informes de eventos adversos recibidos en un determinado intervalo.

2. Farmacovigilancia veterinaria – papel y responsabilidades

La farmacovigilancia veterinaria implica la colaboración de múltiples partes interesadas: autoridades nacionales competentes (ANC), titulares de la autorización de comercialización (TAC), veterinarios, propietarios de animales, laboratorios de diagnóstico, círculos académicos, etc. Cada una de estas partes interesadas tiene un papel que desempeñar en un sistema eficaz y sensible de farmacovigilancia veterinaria:

- eficaz, de modo que se minimicen los costes innecesarios tanto para las ANC como para los TAC y que facilite la notificación de casos de farmacovigilancia para los veterinarios, propietarios de animales y otros,
- sensible, para que los riesgos no reconocidos anteriormente, puedan ser detectados, evaluados y se introduzcan medidas adecuadas de reducción del riesgo (como el cambio de las advertencias en la etiqueta).

Las responsabilidades de las ANC, los TAC y los veterinarios deberán ser definidas por la ANC. A continuación, se describen las funciones de estas partes interesadas, así como de los propietarios de animales.

Papel de la autoridad nacional competente (ANC)

- La ANC tiene la responsabilidad general de desarrollar e implementar la legislación nacional adecuada, apoyar los reglamentos y las orientaciones adicionales encaminadas a garantizar el buen funcionamiento de un sistema nacional de farmacovigilancia (véanse los detalles en el capítulo 4).
- Lo ideal sería que la ANC también colaborase con otras ANC regionales y organismos mundiales (a través de actividades como la VICH) para compartir las mejores prácticas y aplicar las lecciones aprendidas en otros lugares a fin de mejorar el sistema local de farmacovigilancia.
- Las ANC deberán trabajar con círculos académicos y otros organismos con el fin de garantizar que se incluyan módulos de formación sobre farmacovigilancia

en la educación y formación continua de los veterinarios y, si es posible, de otras partes interesadas, como los ganaderos, los farmacéuticos y los paraprofesionales de veterinaria. Trabajarán también con las órdenes nacionales de registro veterinario con miras a garantizar que las responsabilidades de farmacovigilancia de los veterinarios se integren en las expectativas locales de ética profesional.

- Las ANC deberán establecer procedimientos y protocolos de colaboración dentro de la organización y, cuando proceda, con institutos colaboradores externos de acuerdo con el alcance y el marco de trabajo de la farmacovigilancia nacional establecida.

Papel del titular de autorización de comercialización (TAC) o de su representante legal

- Los TAC tienen la responsabilidad legal de cumplir con la legislación y normativas locales de farmacovigilancia y de notificar los casos de manera oportuna (véanse los detalles en el capítulo 4).
- Los TAC deberán contar con un proceso de identificación y registro de los casos de farmacovigilancia de acuerdo con la legislación local y no local.

Papel de los veterinarios

- Los veterinarios desempeñan de primera línea en el área de la farmacovigilancia veterinaria. Tienen la responsabilidad ética de reconocer los posibles problemas de farmacovigilancia y notificarlos al TAC (que los transmitirá a la ANC) o directamente a la ANC.

Papel de los propietarios de animales

- Los propietarios de animales tienen la responsabilidad ética de informar de un evento adverso a su veterinario, al TAC, o a la ANC, para garantizar el asesoramiento y el tratamiento adecuado que ha de recibir el animal bajo su cuidado y apoyar el seguimiento continuo de los PMV autorizados en el mercado.

3. Definición del campo de aplicación de la farmacovigilancia

Es importante definir en primer lugar lo que el sistema de farmacovigilancia pretende conseguir y cómo dotar de recursos los sistemas y procesos necesarios. Las ambiciones y el alcance del sistema dependerán de los recursos disponibles y, a la inversa, deben obtenerse recursos que se ajusten al alcance deseado. Se requieren recursos adecuados para gestionar los respectivos sistemas de farmacovigilancia dentro de la ANC y el TAC. Estos pueden tomar la forma de herramientas informáticas, personas y presupuesto asignado (financiación).

Las necesidades de recursos deberán reflejar el número de notificaciones de reacciones adversas anticipadas. Esto dependerá de una serie de factores, como la cantidad, el volumen y la accesibilidad de los productos en el mercado, la cultura local de notificación y la experiencia previa de notificación en materia de farmacovigilancia.

La definición del campo de aplicación del sistema de farmacovigilancia tendrá en cuenta los siguientes puntos:

¿Qué productos se incluirán en el ámbito de aplicación?

Un sistema de farmacovigilancia deberá centrarse en los productos médicos veterinarios (tal como se definen en cada jurisdicción nacional); la inclusión de otros tipos de productos puede requerir formularios de notificación adicionales adaptados y podrían tratarse mejor recurriendo a un sistema separado.

¿Qué reacciones adversas entran en el ámbito de aplicación?

Además de las reacciones adversas en el animal tratado o en el utilizador (por ejemplo, la exposición humana), el ámbito de aplicación puede incluir otros eventos asociados con el uso del producto, como la falta de eficacia prevista, los residuos que superen el límite de seguridad establecido, los problemas ambientales y la sospecha de transmisión de agentes extraños (para las vacunas).

¿Cuál es el plazo para la notificación de eventos adversos?

Se ha de considerar la necesidad de (a) notificación rápida de casos expeditos y (b) resúmenes de informes periódicos. El término «gravedad», tal como se define en la Guía VICH GL24, puede utilizarse para definir aquellas reacciones adversas que requieren una notificación expeditiva. Todos los demás informes de eventos adversos se pueden incluir en un informe periódico. Ambos se discutirán más adelante.

Nota: Algunas autoridades están dejando de lado las notificaciones de casos expeditos y los informes periódicos de seguridad, en favor de un sistema en el que todas las notificaciones se presentan en el mismo plazo, sin presentación regular de informes. En este caso, todas las notificaciones se introducen en una base de datos común (por ejemplo, en un plazo de 30 días) y el titular de la autorización de comercialización debe analizar periódicamente la base de datos en busca de «señales» y tendencias.

¿Qué formato de informe se va a utilizar?

Existe una gran preferencia y muchas ventajas para que tanto las ANC como las empresas utilicen formatos estandarizados a nivel mundial, de modo que los datos puedan intercambiarse y compartirse a escala regional o mundial a fin de mejorar la supervisión de la seguridad sanitaria y la detección de señales, a la vez que se minimiza la carga administrativa sin valor añadido. En el anexo figura un ejemplo de formulario de notificación de eventos adversos.

¿Se deben incluir informes de otros países (no locales)?

En un primer momento, se evitará exigir informes individuales de eventos adversos de otros países «no locales» (es decir, informes de cualquier país del resto del mundo) hasta que el sistema local de farmacovigilancia esté establecido y funcione de manera efectiva, ya que:

- Los informes «no locales» darán lugar a la recepción de muchos miles de casos y de actualizaciones anuales.
- Se desviará la atención de los casos de farmacovigilancia local (que deberían considerarse los más importantes), ya que en la base de datos local puede predominar información sobre farmacovigilancia no local que quizás no resulte relevante.
- El gran número de casos «no locales» exige la creación de un sistema de farmacovigilancia más sofisticado (que el que se requeriría inicialmente para los casos locales) para manejar esta información de manera útil. Se necesitarían importantes recursos humanos e informáticos, lo que puede desviar los recursos para la promoción y creación de una cultura local de farmacovigilancia, así como proporcionar un escaso rendimiento de la inversión en un primer momento.

Si se solicitan informes «no locales» se proporcionarán en inglés, ya que es probable que varias traducciones sobre la misma información en distintas lenguas den lugar a diferentes versiones de un mismo caso, según las distintas interpretaciones que se hayan hecho durante el proceso de traducción. En lugar de solicitar informes individuales no locales, un enfoque consiste en solicitar a la empresa una parte resumida ya existente del resumen del informe periódico (sin los listados de líneas).

Una vez que las ANC hayan establecido un sistema de farmacovigilancia, podrían desear implementar notificaciones «no locales», lo que les permitirá supervisar la seguridad de la información mundial para los productos registrados en su país y ayudará a tomar decisiones fundamentadas acerca del uso seguro continuo de los productos en su jurisdicción. No obstante, en la práctica, se requeriría bases de datos y sistemas informáticos conformes con la VICH, lo que exige (muy) grandes volúmenes de casos, varias decenas de miles por año.

¿Cuál debe ser la frecuencia de los informes periódicos de seguridad? (IPS)

Los plazos recomendados para esta clase de informes se encuentran en la Guía VICH GL29. Los plazos para la presentación de informes deben adaptarse a cada tipo de producto, basándose en su perfil de riesgo, en lugar de utilizar un modelo único para todos los productos. Por ejemplo, definir si el producto tiene una larga historia de uso seguro, su relación beneficio/riesgo (por ejemplo, perfil de toxicidad; vía de administración), si goza de un amplio uso en el mercado (nivel potencial de exposición). En el caso de productos bien establecidos con un perfil de seguridad conocido, la elaboración de los informes periódicos por parte del TAC puede cambiarse a intervalos más largos (por ejemplo, hasta de 10 años). Cuando se requieren IPS y, a efectos de reducir la carga administrativa, los intervalos deben armonizarse internacionalmente, por ejemplo, tomando como referencia la fecha internacional en la que se registró por primera vez el producto (para más detalles, véase el capítulo 10).

Estos factores determinan las necesidades desde una perspectiva de personal y de recursos informáticos. El establecimiento de una hoja de ruta para las actividades de farmacovigilancia con un objetivo final claro permite la asignación de los recursos a las áreas adecuadas (en particular las áreas identificadas en los capítulos 7 a 11).

Igualmente, se requieren consideraciones para los TAC. Muchas de las principales empresas de sanidad animal disponen de los recursos necesarios para cumplir los requisitos mundiales de farmacovigilancia; sin embargo, habrá empresas locales que no cuenten con los mismos recursos. Si los requisitos de farmacovigilancia no se tienen en cuenta cuidadosamente, habrá disparidades entre los informes que recibe la ANC por parte de los TAC. Sin embargo, se necesita flexibilidad, siempre que se cumpla con una normativa mínima (ver pág. 17 «Contenido estándar de una notificación de eventos adversos»), ya que las empresas internacionales no pretenden volver a reformular sus informes de farmacovigilancia para cumplir con una miríada de requisitos locales.

El objetivo es garantizar la supervisión global y la igualdad de condiciones entre los productos a la hora de proceder a la evaluación de los perfiles de beneficio/riesgo de los diferentes PMV.

4. Elaboración de una legislación nacional adecuada y orientación adicional

Es importante que exista un marco legal apropiado a nivel nacional para apoyar las actividades de farmacovigilancia veterinaria. Se necesita un fundamento jurídico que garantice a la autoridad reguladora capacidad jurídica dirigida a adoptar y hacer cumplir las medidas reguladoras, así como para poder modificar las advertencias de seguridad de un producto o llevar a cabo la suspensión o revocación de una autorización de comercialización. Además, la legislación debe proporcionar claridad jurídica sobre las responsabilidades clave de cada agente (autoridades reguladoras, titular de la autorización de comercialización, veterinarios, etc.).

Una decisión clave es el grado de detalle que debe incluirse en la legislación primaria y el que debe remitirse a orientaciones secundarias adicionales. La recomendación es que la legislación primaria sea de alto nivel y sea suficientemente flexible para que no se tenga que modificar a medida que se desarrolla la farmacovigilancia veterinaria en un país. Aunque los detalles necesarios son importantes, su excesiva inclusión en la legislación primaria puede hacer que ésta sea demasiado restrictiva a medida que el sistema de farmacovigilancia veterinaria se consolida. Los detalles deben incluirse en directrices adicionales, más fáciles de modificar, de tal manera que el sistema pueda adaptarse con el tiempo a la experiencia y a condiciones cambiantes.

Legislación

La legislación deberá establecer un marco jurídico que sea aplicable a un alto nivel. Por ejemplo, definir:

- el ámbito de aplicación del sistema de farmacovigilancia (véase el capítulo 3) y remitir a orientaciones adicionales que puedan elaborarse para proporcionar detalles necesarios a su implementación;
- las responsabilidades de las ANC (véase el capítulo 2), incluyendo, pero no limitándose a:
 - crear y mantener un sistema de farmacovigilancia y de una base de datos,
 - contar con personal debidamente capacitado,
 - registrar los casos en la base de datos,
 - identificar los riesgos y llevar a cabo actividades de gestión de riesgos, incluida una intervención reguladora adecuada,
 - comunicar con los TAC para promover la farmacovigilancia,
 - realizar inspecciones de los sistemas de farmacovigilancia de los TAC, según proceda.

- las responsabilidades del TAC, incluyendo, pero no limitándose a:
 - la obligación de establecer y mantener un sistema de farmacovigilancia y base de datos,
 - la disponibilidad de personal debidamente cualificado,
 - la notificación a tiempo de los casos de eventos adversos a la ANC, incluida la notificación expeditiva de cuestiones urgentes (que afecten al beneficio/riesgo de un producto),
 - la evaluación periódica de los datos agregados (por ejemplo, a través de informes periódicos o de un sistema de detección de gestión de señales), según proceda,
 - la designación de un responsable de la farmacovigilancia,
 - la comunicación con veterinarios y propietarios de animales;
- las responsabilidades de cualquier otro organismo que sea parte clave del sistema local de farmacovigilancia (tales como veterinarios, quienes tienen una fuerte responsabilidad ética de notificar eventos adversos).

Directrices

Las directrices proporcionan los detalles adicionales necesarios para implementar y ejecutar el sistema de farmacovigilancia. Por ejemplo, las directrices deben:

- remitirse a la legislación sobre farmacovigilancia como base jurídica;
- proporcionar orientación sobre las actividades de las ANC, tales como:
 - la gestión de los casos de reacciones adversas: cronograma del proceso, procedimientos de recepción y registro, almacenamiento y archivo, e intercambio de información (por ejemplo, ¿los casos de reacciones adversas enviados directamente a la ANC se enviarán al TAC, para garantizar que éste también disponga de un conjunto de datos completo)? ¿Se proporcionará retroalimentación a los notificadores?,
 - la evaluación de los casos: ¿cómo se evaluarán los casos?
 - la comunicación con el TAC – plazos, métodos, expectativas,
 - la investigación de los problemas identificados y las medidas posteriores de gestión de riesgos, como una reformulación reforzada de la información del producto descrita en «Precauciones y contraindicaciones»,
 - la realización de inspecciones de los sistemas de los TAC (según proceda);

- ofrecer directrices a los TAC, como detalles sobre:
 - los requisitos del sistema de farmacovigilancia de los TAC,
 - las expectativas de capacitación del personal de los TAC y la frecuencia de capacitación,
 - la notificación de reacciones adversas, por ejemplo, formato de los casos, términos estándar y listas de selección, plazos para la notificación de los casos (si procede, detalles de lo que se considera un caso expeditivo o acerca de la manera de coleccionar y procesar informes de otros países),
 - los requisitos para el análisis de los datos agregados (tales como informes periódicos de actualización de casos no expeditivos o la detección de señales en la base de datos de la empresa), así como recomendaciones para las acciones de minimización de los riesgos,
 - la comunicación con la ANC y otras partes interesadas;
- proporcionar directrices para cualquier otro organismo mencionado en la legislación primaria.

Al redactar un marco legislativo y directrices sobre farmacovigilancia, es importante consultar a las partes interesadas, que deben ser capaces de aplicar y comprender los requisitos establecidos (empresas y veterinarios). Esto es una parte importante para aumentar la conciencia y obtener su apoyo, lo que facilitará la implementación sin problemas de los nuevos sistemas.

5. Creación de un sistema de farmacovigilancia

A continuación, se resume el enfoque básico que debe seguirse:

- definir el alcance previsto del sistema y los recursos necesarios (véase el capítulo 3);
- asegurar la financiación necesaria y el modelo de financiación continuo;
- elaborar el marco jurídico (evitar incluir detalles en la legislación; mantener los detalles en las directrices de orientación) (véase el capítulo 4);
- planificar el sistema de farmacovigilancia dentro de la agencia o autoridad reguladora: definir las responsabilidades y el «quién hace qué»;
- asegurarse que se asignen los recursos adecuados;
- definir las responsabilidades y obligaciones de las empresas;
- consultar a las partes interesadas (TAC y veterinarios) sobre los proyectos, los requisitos y los documentos;
- establecer la documentación y los sistemas necesarios, incluidos los formatos, la terminología y el idioma armonizado (importancia de una convergencia internacional).

Utilización de un enfoque gradual

Empezar con un sistema nacional relativamente sencillo. El alcance o la complejidad del sistema puede ampliarse posteriormente con la experiencia y los conocimientos, o adaptarse a la evolución de las necesidades o a los cambios en la financiación. Por ejemplo, comenzar con los eventos adversos de PMV reglamentados que se producen en el país. Considerar también el número de notificaciones de eventos adversos que se puede esperar del terreno. Evaluar la escala esperada del sistema de farmacovigilancia, basándose en el número de PMV autorizados en el mercado y las ventas proyectadas, las actitudes hacia los eventos adversos u otros factores propios del mercado, para ajustarlo a las necesidades y a los recursos nacionales (no tiene mucho valor recoger miles de casos cuando no hay recursos para tratarlos; considerar cómo priorizar los casos si, en efecto, se reciben miles). Tener en cuenta la escala prevista ayudará a estimar el número de eventos adversos que se espera recibir, y cómo éstos aumentarían año tras año con una mayor sensibilización en el campo de la farmacovigilancia.

¿Será suficiente un sistema basado en papel o en hojas de cálculo (es decir, las notificaciones de eventos adversos presentados en un formulario en papel y los datos introducidos en una hoja de cálculo), o el número de informes previstos requerirá un soporte informático más sofisticado

(por ejemplo, intercambio de datos basado en lenguaje XML) ?, y en su caso, ¿habrá fondos disponibles para ello?

¿Existe otro sistema disponible en otro país que pueda utilizarse y adaptarse a la situación local? ¿Es posible comunicarse con otras ANC que ya han implementado un sistema de farmacovigilancia?

Formatos, terminología e idioma estandarizados

El ajuste del sistema local de farmacovigilancia con los formatos de recopilación de reacciones adversas armonizados internacionalmente (es decir, Guías 30 y 42 de la VICH) permite el intercambio de información entre las partes y reduce el trabajo administrativo sin valor añadido. Es importante garantizar que el idioma no constituya una barrera. El inglés es el idioma más utilizado y recomendado para la notificación de eventos adversos y para asegurar la consistencia y calidad de los datos incluidos en las bases de datos mundiales.

Se deberá utilizar la terminología estandarizada VeDDRA para todos los términos utilizados en la notificación de la farmacovigilancia. En las bases de datos locales, figurarán los términos VeDDRA estándar en inglés, junto con la traducción al idioma local.

Definición de responsabilidades

Las responsabilidades de las personas /organizaciones involucradas en la farmacovigilancia deberán definirse a efectos de claridad y seguridad jurídica, tanto en la legislación (principios de alto nivel) como en las directrices detalladas.

Autoridad Nacional Competente

La ANC es responsable de definir la base jurídica nacional de la farmacovigilancia. Las ANC también deberán establecer un sistema apropiado para la recopilación y evaluación de la información relevante con miras a un análisis del beneficio/riesgo de los PMV. Un sistema apropiado puede definirse como aquel que puede mantenerse desde la perspectiva de los recursos. El sistema deberá permitir a la ANC tomar las decisiones y medidas adecuadas cuando sea necesario para los PMV dentro de su zona de jurisdicción.

Las responsabilidades y obligaciones de las autoridades locales, claramente delimitadas, abarcan la recopilación y el almacenamiento de la información, los plazos de análisis, las acciones de seguimiento y los planes de comunicación (véase el recuadro 1 pág. 12). Las autoridades deberán garantizar un uso responsable de la información recopilada, apoyar y orientar el sistema local de farmacovigilancia y los procesos de seguimiento de la actividad reguladora cuando sea necesario.

Recuadro 1

Responsabilidades y obligaciones de la autoridad competente

- Establecer, dirigir y administrar un sistema de farmacovigilancia:
 - desarrollar y actualizar la legislación relevante;
 - establecer relaciones y cooperar con los titulares de la autorización de comercialización;
 - elaborar requisitos, modelos (ver anexos) de notificación y hojas de cálculo/información asociadas con el sistema de gestión, y capacitar al personal;
 - recopilar información y considerar la creación y mantenimiento de una base de datos nacional;
 - llevar a cabo la evaluación científica y el análisis de grupos de productos;
 - cotejar con los datos sobre ventas o uso, y con la epidemiología local (para evaluar las posibles tasas de exposición e incidencia, y situar los datos en el contexto de las condiciones locales);
 - supervisar el cumplimiento de las normas por parte de las empresas;
 - efectuar inspecciones basadas en el riesgo y realizar controles;
 - tomar medidas correctivas cuando sea necesario.
- Iniciar investigaciones adicionales y evaluaciones de los problemas de seguridad identificados.
- Aplicar condiciones y restricciones a los productos.
- Promover y alentar la notificación de eventos adversos sospechosos.
- Concienciar a las empresas y a los veterinarios de sus obligaciones.
- Comunicar información importante sobre farmacovigilancia acerca de los PMV a los titulares de la autorización de comercialización, veterinarios, propietarios de animales.

Igualmente, deberán considerar los requisitos y las cualificaciones necesarias para los profesionales de la farmacovigilancia dentro de la ANC. Las evaluaciones de casos y la detección de señales de seguridad requerirán veterinarios o toxicólogos veterinarios y posiblemente expertos en estadística.

Titular de la autorización de comercialización

El TAC es responsable de garantizar la existencia de un sistema adecuado de vigilancia de la farmacovigilancia y de la gestión de riesgos para asegurar la confiabilidad y la responsabilidad de sus productos en el mercado, y garantizar que se puedan tomar acciones y medidas apropiadas, cuando sea necesario.

Deberán definirse claramente las responsabilidades y obligaciones de los TAC, entre ellos, el formato empleado para la recopilación de información (con un conjunto mínimo de datos básicos), el idioma, los plazos y las normas relativas a los planes de comunicación. Los TAC son responsables de coleccionar, almacenar y analizar los datos de farmacovigilancia de sus productos (como la detección de señales) y de la comunicación posterior de la información sobre los efectos adversos, cuando proceda.

Si se exige a los TAC que designen a una persona responsable de la farmacovigilancia, deberán definirse sus responsabilidades y la cualificación mínima exigida.

Veterinario u otro profesional de sanidad animal

La ANC deberá determinar si desea hacer obligatoria la notificación de eventos adversos que hayan sido notificados u observados por el veterinario o el profesional de la sanidad animal. Aunque este mandato aumentaría la visibilidad y la obligación profesional con respecto a la notificación de eventos adversos, deberá estar respaldado por un fácil acceso a los instrumentos de notificación (orientaciones y formularios de notificación).

Establecimiento de documentación y de los sistemas necesarios

Para garantizar la aplicación transparente y coherente del sistema, se deberá establecer y publicar la documentación necesaria, en la que figuren los procedimientos operativos necesarios, las directrices y los formularios o plantillas de notificación. En su formulación, se han de tener en cuenta los siguientes factores:

- Armonización con las definiciones internacionales (véase VICH GL24).
- Consulta de los proyectos de los planes con las partes interesadas – empresas y veterinarios.
- Formulario de notificación de eventos adversos; conjunto mínimo de datos básicos; plazos de notificación.
- Sistema de recepción y archivo de notificaciones de eventos adversos:
 - en papel o un sistema electrónico sencillo o una base de datos funcional.
- Asignación de números de casos y procedimientos de archivado.
- Plantilla para la carta de acuse de recibo, la comunicación de los resultados y la información al TAC.
- Procedimiento de evaluación de la causalidad.
- Sistema de gestión de entrada de datos y seguimiento de los datos esenciales faltantes.
- Herramientas de análisis de datos; agregación de datos, gestión de señales; análisis de tendencias;

umbrales de activación. Son posibles también los análisis cruzados de sustancias, productos y especies.

- Procedimientos de decisión sobre medidas reglamentarias.

Planificación de la formación del personal interno

El personal encargado de las actividades de farmacovigilancia deberá estar debidamente formado para garantizar la aplicación correcta y consistente de estos procedimientos y obligaciones. Deberán establecerse sistemas y materiales de capacitación para la formación inicial y la actualización cuando sea necesario. El personal asignado para el apoyo y el respaldo también deberá recibir formación.

Preparación de un plan de comunicación y sensibilización con las partes interesadas

Es necesario concienciar a empresas y veterinarios de sus obligaciones, lo que requiere un plan de comunicación eficaz. Este aspecto es especialmente importante para garantizar que las empresas puedan planificar y cumplir los plazos en los que deben implementar sistemas y procedimientos internos, y cumplir con la normativa.

Asimismo, es necesario un plan de comunicación encaminado a difundir la toma de conciencia sobre la farmacovigilancia entre los veterinarios/usuarios/propietarios de

animales (véase también el capítulo 6 «Promoción de la farmacovigilancia y fomento de la notificación» y el capítulo 13 «Comunicación de los resultados de la farmacovigilancia»). Es importante que comprendan la importancia de la notificación de eventos adversos y cómo acceder a los formularios estándar de notificación. Éstos deben estar fácilmente disponibles en el sitio web de la ANC y/o impresos, junto con números de teléfono dedicados.

Asimismo, se deberá implicar a distribuidores y minoristas de medicamentos veterinarios quienes pueden promover la notificación y distribuir hojas de información y formularios de notificación.

Cooperación regional

Una consideración importante a la hora de establecer un sistema de farmacovigilancia son los beneficios de la cooperación regional. No sólo resultan más útiles los datos agregados de farmacovigilancia, sobre todo si el mercado propio es pequeño o los niveles de notificación son bajos, sino que también resulta ventajoso compartir el trabajo entre las autoridades y así garantizar que los recursos limitados se utilicen de la mejor manera posible.

6. Promoción de la farmacovigilancia y fomento de la notificación

La farmacovigilancia veterinaria implica la colaboración de múltiples partes interesadas: ANC, TAC, veterinarios, propietarios de animales, laboratorios de diagnóstico, académicos, etc. Cada una de estas partes interesadas tiene un papel que cumplir en un sistema de farmacovigilancia veterinaria eficiente y eficaz.

La ANC tiene la responsabilidad primordial de promover la farmacovigilancia veterinaria, que se ha de prever como una actividad a largo plazo y permanente, ya que implica cambiar o influir en el comportamiento humano.

Educación

Los principales destinatarios de las actividades educativas deben ser los veterinarios y los técnicos veterinarios, en particular, la próxima generación de veterinarios que frecuentan las escuelas de veterinaria:

- Veterinarios y técnicos veterinarios en formación: la enseñanza deberá centrarse principalmente en los veterinarios y técnicos veterinarios en formación. A diferencia de los profesionales con experiencia, estos grupos no tienen «costumbres arraigadas» y pueden actuar como catalizadores para cambiar el comportamiento una vez que terminen su periodo de formación. Además, al cabo de 5 o 10 años, un número importante de personas activas habrá pasado por esta formación, lo que reducirá la resistencia al cambio en la comunidad veterinaria en general.
- Formación continua: se harán esfuerzos para contar con la participación de veterinarios/técnicos veterinarios cualificados en conferencias y en otros eventos de formación.

Inicialmente, esta formación se centrará en la importancia de la farmacovigilancia veterinaria y en su papel esencial para garantizar la seguridad de los medicamentos veterinarios y las vacunas. Con el tiempo, la atención deberá dirigirse cada vez más hacia estudios de casos e historias de éxito.

Publicidad y feedback

La publicación de un informe anual de actividades es una forma importante de proporcionar información a los veterinarios/técnicos veterinarios y de fomentar la notificación. Aunque es difícil y no especialmente apropiado aportar información específica sobre las notificaciones individuales (ya que generalmente un grupo de notificaciones conduce a actividades de gestión de riesgos), es importante que las

notificaciones no tengan un solo sentido y que quienes realizan la notificación reciban un feedback. Las estadísticas descriptivas, así como los resúmenes de las medidas adoptadas por motivos de farmacovigilancia, ayudan a promover la importancia de la notificación.

El desarrollo de materiales publicitarios que fomenten la presentación de informes ayudará a recordar a las partes interesadas el valor de la notificación. Estos materiales pueden utilizarse en sitios web y en reuniones con partes interesadas o el público.

Facilitación de la notificación

La ANC y los TAC tienen la responsabilidad de facilitar la notificación de casos de farmacovigilancia veterinaria.

- Los sitios web o las aplicaciones de la ANC y el TAC deberán indicar claramente cómo un veterinario o cualquier otro agente puede notificar un evento adverso. Los formularios y aplicaciones web deberán ser sencillos y fáciles de usar.
- Otros medios de contacto, como los números de teléfono, han de estar claramente identificados y contar con personal suficiente, como para responder a las llamadas al siguiente día laboral. La falta de seguimiento de una solicitud de asistencia desmotiva a la persona que llama y desalienta la notificación.

La ANC tendrá diversas responsabilidades ya sea definidas dentro de la legislación y/o en documentos de orientación que desarrolla para añadir detalles operativos al marco legislativo básico.

- La ANC deberá verificar y garantizar que los TAC registren y le notifiquen todos los eventos adversos, de conformidad con la legislación local. La ausencia de medidas desalentará la notificación.
- La ANC deberá asegurar que los sitios web, las aplicaciones y los sistemas telefónicos de los TAC son claros, fáciles de utilizar y funcionales.
- La ANC deberá contar con un programa de divulgación activo y continuo para involucrar a los TAC y asegurarse de que entiendan sus responsabilidades. Esto puede incluir:
 - Cursos de capacitación para el personal de empresas.
 - Grupos de trabajo conjuntos del ANC-TAC que faciliten la colaboración en la mejora de la farmacovigilancia veterinaria. En muchos países, estos grupos han demostrado ser muy exitosos y han permitido un diálogo abierto en el que se identifican soluciones a problemas comunes.

Aunque es probable que los principales destinatarios de las actividades educativas y de divulgación sean los veterinarios, los paraprofesionales de veterinaria, los técnicos veterinarios y los TAC, también debería considerarse la posibilidad de establecer contactos directos con asociaciones

de propietarios de animales, como las agrupaciones de los ganaderos y de propietarios de animales de compañía, para informarles tanto de la importancia como de las limitaciones de la farmacovigilancia veterinaria.

7. Presentación, recepción y procesamiento de notificaciones espontáneas

Tanto los TAC como las ANC deberán disponer de procedimientos para la recepción y elaboración de notificaciones espontáneas. Un punto de partida esencial es garantizar que las notificaciones utilicen terminología y definiciones estándar (véase VICH GL24 y los términos comúnmente utilizados en la página 4). También es importante armonizar el contenido de las notificaciones de eventos adversos, establecer los datos mínimos que son esenciales para que una notificación tenga alguna utilidad y facilitar el intercambio de datos.

Contenido estándar de una notificación de evento adverso (NEA)

Una NEA es la unidad básica de información en el sistema de farmacovigilancia y consiste en una comunicación directa de un notificador inicial identificable que incluye al menos los siguientes cuatro datos mínimos para constituir un informe de caso individual válido:

- Un notificador identificable, incluyendo el nombre y/o los datos de contacto.
- Un animal identificable (definido por la especie como mínimo) o un ser humano.
- Un producto médico veterinario (PMV) identificable.
- Uno o varios signos adversos o descripción del evento.

Sin embargo, para poder realizar un análisis correcto del caso se requieren más detalles, por lo que el formulario de notificación debería incluir la posibilidad de introducir estos importantes datos adicionales (véase el recuadro 2 del capítulo 10).

Para garantizar la coherencia y la precisión de los datos recogidos, el contenido y la estructura de cualquier NEA aprobada a nivel nacional deberán seguir las normas definidas a nivel internacional (VICH GL30 – Lista controlada de términos; VICH GL35 – Normas electrónicas para la transferencia de datos; VICH GL42 – Elementos de datos para la presentación de informes de eventos adversos). En el anexo se incluye un ejemplo.

Idiomas aceptados

A efectos de permitir la presentación de informes a nivel mundial, los datos recogidos deberán registrarse en inglés, que es el idioma común de la farmacovigilancia. Se acepta un segundo idioma local para transmitir los informes locales a la autoridad nacional. Cuando sea necesario, los informes globales se realizan en inglés y así se evita la necesidad de

traducirlos a múltiples idiomas locales, y se reduce el riesgo de perder la coherencia y la exactitud de los datos.

Acceso a los formularios de NEA para aquellas personas que deseen presentar una notificación

Deberá poderse acceder con facilidad a las herramientas de notificación (es decir, un formulario de NEA), por ejemplo, en un sitio web oficial (autoridad reguladora, asociación de sanidad animal, organización profesional veterinaria). El formulario NEA deberá poder imprimirse y completarse de forma sencilla en formato papel, o cargarse y rellenarse electrónicamente. Se proporcionará orientación sobre cómo completar el formulario NEA a través de un folleto informativo o de asistencia en línea directamente desde el sitio web. Deberán detallarse claramente los datos de contacto dentro de la autoridad reguladora (dirección física donde remitir la versión en papel, correo electrónico para enviar el documento electrónico, línea telefónica directa).

Para las autoridades reguladoras con un sistema de farmacovigilancia más desarrollado, la herramienta de notificación podría consistir en un formulario NEA que se complete directamente a través del sitio web de la autoridad reguladora y se vincule a la base de datos nacional de farmacovigilancia.

La divulgación de estas herramientas de notificación deberá hacerse durante la formación inicial y continua de los veterinarios, en presentaciones ad hoc en conferencias veterinarias y en reuniones de asociaciones del sector (véase el capítulo 6).

Procesamiento de los datos de las notificaciones espontáneas

La autoridad reguladora deberá contar con un sistema que garantice el correcto tratamiento de los datos de las NEA. Se identifican cuatro pasos:

- Recepción de la NEA
 - Asignación de un número de caso que identifique cada caso individual a efectos de posterior comunicación y posible información de seguimiento;
 - Acuse de recibo por medio de carta, correo electrónico o SMS a la persona que notificó el evento adverso (por ejemplo, el veterinario, el propietario del animal, el distribuidor o el TAC);
 - Respuesta personal y seguimiento con los notificadores cuando se necesite información adicional.
- Manejo y almacenamiento de los documentos originales
 - Mantenimiento de formularios NEA recibidos en

- papel o impresos como documentos fuente en un archivo físico o electrónico;
- Almacenamiento de los documentos electrónicos recibidos por correo electrónico o desde un sitio web específico con una organización estructurada que permita la detección y gestión de duplicados y el seguimiento necesario;
 - Archivado seguro a fin de prevenir pérdidas o robos y proteger información personal (ver capítulo 9).
-
- Registro de datos. Introducción de los datos de las NEA en un sistema informático que facilite el análisis de los datos agregados. La entrada de datos deberá ser verificada o validada. La complejidad del sistema informático puede variar como se describe en el capítulo 5 (desde una hoja de cálculo Excel hasta una base de datos validada). Cualquiera sea el sistema de registro implementado, los campos diseñados para registrar los datos deberán seguir las normas definidas internacionalmente (GL30 – Lista controlada de términos; GL35 – Normas electrónicas para la transferencia de datos; GL42 – Elementos de datos para la presentación de informes de eventos adversos).
 - Codificación y evaluación. Este aspecto se trata con más detalle en el capítulo 8. Se requerirá una revisión desde el punto de vista médico de la NEA y una evaluación de la causalidad por parte de una persona debidamente capacitada y calificada; a continuación, la evaluación de la causalidad y los comentarios deberán enviarse a la autoridad reguladora con la referencia del caso concreto.

8. Registro de los datos

El TAC y la ANC deberán disponer de los recursos adecuados para garantizar que las notificaciones se documenten en la base de datos de farmacovigilancia lo antes posible tras su recepción, y velar por:

- la oportuna codificación, evaluación y notificación de conformidad con la legislación local,
- la revisión y el análisis adecuados y oportunos de los datos.

Presentación de informes de eventos adversos de casos individuales

Pese a que los plazos de presentación deberán figurar en los requisitos legales, actualmente no están armonizados y varían de 15 a 30 días calendario según el país o la región. El plazo requerido para una NEA individual es importante: si es demasiado corto, un TAC comunicará con frecuencia información incompleta y esto dará lugar a muchos informes de seguimiento que aumentarán la carga administrativa de los TAC y las ANC.

Históricamente, algunas ANC exigían que las NEA de carácter grave se presentaran de forma expeditiva en un plazo de 15 días calendario o laborables tras haber recibido, en el primer envío, la información mínima (cuatro puntos mínimos de datos), y los casos no graves como parte de los siguientes informes de actualización. En cambio, un número creciente de autoridades reguladoras emplean un plazo de 30 días calendario para la presentación de todos los informes, ya que esto permite a la ANC tener una visión completa de todos los informes en el momento oportuno (la distinción entre grave y no grave no se tiene en cuenta para la presentación de las NEA individuales). Este requisito de 30 días da tiempo para contactar con el notificador a fin de recabar la información completa necesaria que permita una interpretación significativa del caso notificado.

Independientemente de los plazos legales mencionados como ejemplo, los TAC deberán notificar a las autoridades lo antes posible cualquier informe (o grupo de informes) en el que se identifique un problema de seguridad importante, seguido de una NEA completa presentada dentro del plazo legal.

Términos VeDDRA

La descripción en texto libre (informe narrativo), o su traducción, de la secuencia de eventos ocurridos tras la exposición al PMV deberá reflejar fielmente la descripción utilizada por la persona que notificó inicialmente el caso.

Además, cada informe deberá codificarse utilizando la terminología VeDDRA para eventos adversos en animales y humanos. VeDDRA es el diccionario clínico utilizado para describir las manifestaciones clínicas adversas bajo un formato estandarizado, permitiendo posteriormente la consulta estructurada de datos y el análisis de tendencias de los registros electrónicos.

La terminología de VeDDRA se describe en la Guía VICH GL30 y es gestionada por un grupo internacional dentro del marco de la VICH.

Evaluación de la causalidad

Deberá evaluarse la relación causal del evento adverso tras la administración de un PMV, teniendo en cuenta los siguientes factores:

- Vínculo entre el tratamiento, con el tiempo y el lugar anatómico.
- Explicación farmacológica y/o inmunológica, concentraciones en sangre, relación dosis-efecto.
- Presencia de fenómenos clínicos o patológicos característicos relacionados con el producto.
- Conocimiento previo de informes similares.
- Exclusión de otras causas.
- Integridad y fiabilidad de los datos de las notificaciones de casos.
- Si está disponible, información sobre la evolución del evento adverso tras haber suspendido su uso o después de reintroducirlo.

Los algoritmos de puntuación de la causalidad pueden utilizarse:

- a nivel de los signos clínicos, por ejemplo, el sistema de Kramer modificado (utilizado por la FDA).
- a nivel del caso, por ejemplo, el sistema ABON (utilizado por la Unión Europea³), según el cual la causalidad se clasifica como A-probable, B-Posible, O1-Inconcluso, O-No clasificable/No evaluable, o N-No probable.

Formulario de notificación NEA

En anexo figura el formulario de notificación de sospecha de reacción adversa para veterinarios y profesionales de la salud.

³ Recomendación sobre la armonización del enfoque de la evaluación de la causalidad de los eventos adversos a los medicamentos veterinarios, EMA/CVMP/PhVWP/552/2003 (en inglés).

9. Almacenamiento y archivo de los datos de farmacovigilancia

Almacenamiento de datos

Los requisitos de almacenamiento dependerán en cierta medida del sistema elegido (es decir, un sistema basado en documentación en papel, un pequeño sistema electrónico o un sistema de base de datos funcional). Se deberán tener en cuenta los siguientes puntos:

- Almacenamiento de informes de eventos adversos, de preferencia en archivos de datos electrónicos que:
 - faciliten el análisis;
 - tengan un acceso controlado y prevengan el acceso no autorizado;
 - estén protegidos contra:
 - i. elementos como el fuego, el agua, etc.
 - ii. pérdida de datos (seguridad de los datos, longevidad electrónica),
 - iii. robo (privacidad de datos).
- Base de datos de farmacovigilancia sencilla (específica para uso veterinario) compatible con el formato estándar internacional
 - a. **TAC**: facilita la presentación de informes.
 - b. **ANC**: facilita el intercambio de datos entre países y autoridades reguladoras.
- Procedimientos operativos para el almacenamiento y el archivado, incluido el almacenamiento de los resultados del análisis, como las señales identificadas y los informes de análisis de tendencias.

- Capacidad operativa garantizada:
 - **TAC**: las capacidades pueden ser a nivel local, regional o global.
 - **ANC**: además de la legislación y el marco normativo, se necesita apoyo financiero para crear un sistema de farmacovigilancia funcional y sostenible.

Periodos de archivado

Los periodos de conservación de los registros se deberán especificar y, en ocasiones, se indican en la legislación local o regional.

Para el TAC

Se recomienda que los datos y documentos de farmacovigilancia relativos a los PMV individuales autorizados se conserven durante un período de dos años después de la fecha de *caducidad de un producto* o durante más tiempo según las obligaciones internacionales o las políticas de conservación de cada empresa (lo que sea más largo).

Para la ANC

Se recomienda conservar los datos y documentos de farmacovigilancia relativos a los PMV individuales autorizados mientras el producto esté autorizado y durante al menos tres años después de que haya expirado *la autorización de comercialización* (o mientras el producto siga estando dentro de las fechas de expiración).

10. Informes periódicos de seguridad estandarizados

Un informe periódico de seguridad (IPS) tiene por objeto actualizar la información de seguridad de un medicamento veterinario en períodos de tiempo definidos tras su autorización, como cada tres, cinco o diez años. Las directrices internacionales sobre el alcance, la frecuencia y el contenido de los informes IPS se recogen en la Guía VICH GL29.

Este capítulo aporta orientaciones sobre un enfoque estandarizado de los datos para su presentación en un IPS. Un conjunto homogéneo de datos contribuirá a un enfoque armonizado en materia de detección e investigación de eventos adversos de los PMV y, por tanto, ayudará a mejorar la salud pública y animal. Para lograr este objetivo, el alcance, el calendario y el contenido de los informes deberán ser coherentes y estar armonizados entre los diferentes organismos y empresas.

Fecha internacional de registro

Cada PMV tiene una fecha internacional en la que se registró por primera. Dicha fecha se define en la Guía VICH GL24 y, por conveniencia administrativa, puede designarse como el último día del mismo mes, si así lo desea el TAC. Esta fecha internacional de registro es la base para armonizar las fechas de los informes periódicos del TAC y de corte de los datos para los IPS, es decir la fecha límite para que los datos se incluyan en un IPS concreto.

Frecuencia del informe periódico de seguridad (IPS)

La frecuencia de la preparación y presentación del IPS deberá basarse en el tiempo que lleva comercializado el producto, ya que el perfil de seguridad del producto se va estableciendo con el tiempo. En los primeros años de comercialización, se dispone de poca información sobre el perfil de seguridad del producto. Por lo tanto, es conveniente preparar y presentar con más frecuencia los IPS para recopilar más información sobre su perfil de seguridad.

Para los IMPS, se recomienda utilizar un programa mundial estandarizado:

- Cada seis meses durante los dos primeros años, después de la primera comercialización en cualquier parte del mundo en un país que tenga requisitos de IPS.
- Después de los dos primeros años de comercialización tras la fecha internacional de registro, durante los cuatro años siguientes a la comercialización, los IPS deberán requerirse una sola vez al año

- Después del sexto año de comercialización, la mayor frecuencia de presentación será cada tres años.

Una excepción de estos plazos puede incluir una preocupación de seguridad específica que conduzca a la necesidad de alentar la presentación de informes periódicos, tomando en cuenta el calendario mundial de este tipo de informes.

En el caso de un producto que se ha lanzado con un calendario de IPS mundial a partir de la fecha internacional de registro, las nuevas autorizaciones para ese producto en un país en el que el producto no estaba autorizado antes no deben reiniciar o cambiar (es decir, aumentar la frecuencia) el calendario del IPS mundial. El país para el que este producto es un PMV recientemente autorizado, recibirá el siguiente IPS mundial que se preparará de acuerdo con el calendario de IPS mundial. Los IPS mundiales existentes deberán ponerse a disposición de las autoridades reguladoras, lo que proporcionará una visión general del perfil de seguridad del producto actualizado para ese PMV.

Idioma del IPS

Teniendo en cuenta el alcance global de los IPS, el idioma de un IPS global será el inglés. Si una ANC requiere información en el idioma local, el plazo de presentación deberá ampliarse a 90 días corridos para permitir la traducción de las conclusiones del informe global. En caso de que una ANC requiera una traducción, este requisito deberá limitarse a las conclusiones del documento IPS. No se exigirá la traducción de las notificaciones de casos individuales de países terceros.

Contenido del IPS

En esta sección se describe el contenido del informe y en el recuadro 2 se consigna un resumen del contenido. Cada IPS deberá abarcar el periodo de tiempo transcurrido desde el último informe y presentarse en un plazo de 60 días calendario después de la fecha de corte de los datos. Se evitarán las brechas y la superposición de datos.

- a. Nombre y dirección del Titular de la autorización de comercialización.
- b. PMV cubiertos por el informe (incluyendo productos iguales y similares). Esto incluye una visión general de los nombres comerciales, números de autorización de comercialización y TAC asociados (sólo el nombre) en todos los países a nivel mundial, para el producto o productos cubiertos por el informe en el momento del corte de los datos del periodo de notificación cubierto por el IPS.
- c. Período de presentación de informes (incluida la fecha de corte de los datos) y la frecuencia (por ejemplo, el primer informe IPS completo en 6 meses, el segundo IPS en el

Recuadro 2

Resumen del contenido de los IPS (véase Guía VICH GL29)

- a. Nombre y dirección del TAC.
- b. Nombres de los productos y números de autorización de comercialización de todos los productos cubiertos por el informe.
- c. Período abarcado por el informe y fecha internacional de registro.
- d. Todas las notificaciones de eventos adversos desde el último IPS de cualquier parte del mundo (véase VICH GL42 para los elementos de datos).
- e. Bibliografía.
- f. Tasas estimadas de exposición e incidencia.
- g. Resumen de las medidas reglamentarias adoptadas en cualquier parte del mundo.
- h. Análisis crítico y revisión de la evaluación beneficio/riesgo.

año, etc.) del IPS basado en el calendario mundial del IPS. Consignar claramente la fecha de registro internacional del PMV, y en qué país se concedió la primera autorización mundial.

- d. Detalles de todos los eventos adversos recibidos en cualquier parte del mundo, que incorpore un listado de todas las notificaciones sobre eventos adversos, pero aún no presentadas a la ANC (véase el recuadro 3). El enfoque principal del IPS debe ser la presentación, el análisis y la evaluación de los datos de seguridad nuevos o cambiantes recibidos durante el período cubierto por el IPS, proporcionando una base para concluir si hay un cambio en el perfil de seguridad del PMV.
- e. Listado bibliográfico de los artículos científicos que dan cuenta de los eventos adversos publicados durante el período de tiempo del IPS que se refiere a los PMV, y una breve descripción que evalúa la relevancia de estos artículos para los PMV; el listado bibliográfico se genera utilizando un buscador ampliamente aceptado y como punto de partida la búsqueda del nombre del producto en revistas científicas revisadas por pares. Además, debe incluirse un listado bibliográfico de los estudios que dan cuenta de los eventos adversos y que el TAC ha patrocinado para el/los PMV.
- f. Relación del volumen distribuido de el/ los PMV cubierto(s) por el IPS con el número de notificaciones de eventos adversos, es decir, una tasa de incidencia expresada como el número de notificaciones de eventos adversos por unidad de ventas (dosis vendidas). Los datos de distribución se proporcionarán por país si es necesario. Esto se explica en la siguiente subsección.

- g. Perspectiva general de las medidas reglamentarias y de las medidas adoptadas por el TAC en cualquier parte del mundo por razones de seguridad o eficacia (por ejemplo, medidas de seguimiento, obligaciones específicas y variaciones) desde el último período cubierto por el informe IPS, indicando el alcance, la situación y la fecha.
- h. Análisis crítico conciso y una opinión sobre el balance beneficio/riesgo de los medicamentos veterinarios. El enfoque principal de la revisión de datos deberá ser la presentación, el análisis y la evaluación de los datos de seguridad nuevos o cambiantes recibidos durante el período cubierto por el IPS, por ejemplo, en relación con:
 - i. pruebas de situaciones no identificadas anteriormente
 - ii. cambios en la frecuencia de eventos adversos
 - iii. interacciones con otros medicamentos
 - iv. eventos adversos en humanos.

El análisis de los eventos adversos notificados puede apoyarse en tablas tabuladas que resuman los principales resultados. Puede ser útil, especialmente en el caso de los informes actualizados de resúmenes periódicos que

Recuadro 3

Información sobre eventos adversos que deberán incluirse en el listado

- Número único de identificación del informe de eventos adversos (también número mundial) (véase VICH GL42, párrafo A.4.1).
- País de ocurrencia.
- Número de referencia de la agencia local (si está disponible).
- Gravedad.
- Fecha de inicio de la administración del producto.
- Fecha de finalización de la administración del producto.
- Fecha de inicio de evento adverso.
- Especie animal con signos de la reacción.
- Edad del animal con signos de la reacción.
- Número de animales expuestos.
- Número de animales con reacción.
- Número de animales muertos.
- Uso del producto (recomendado en la etiqueta, no recomendado en la etiqueta, desconocido).
- Descripción del caso.
- Otros productos administrados de forma concomitante.
- Signos clínicos declarados (en términos VeDDRA).
- Evaluación de la causalidad (por ejemplo, las calificaciones de Kramer o la clasificación ABON).
- Razones de la evaluación de la causalidad.

contienen un gran número de eventos adversos, introducir tablas resumidas y preparar tablas separadas, por ejemplo, sobre la base de la gravedad, la evaluación de la causalidad o las categorías VeDDRA (por ejemplo, clasificación SOC o nivel PT).

La evaluación deberá indicar si los datos se ajustan a las experiencias acumuladas hasta la fecha y a las etiquetas aprobadas y, en caso necesario, sugerir las acciones propuestas o las medidas de seguimiento.

Cálculo de la tasa de notificación de incidencias

Dado que los TAC no disponen directamente de la exposición exacta de los animales a un PMV, los datos de ventas se utilizan generalmente como indicación de los datos de distribución para proporcionar una estimación de la exposición. Además, se sabe que no todos los eventos adversos se notifican suficientemente. Por lo tanto, cualquier tasa de notificación de incidencias no es una «incidencia real», sino una estimación de la incidencia de los acontecimientos notificados basada en los datos disponibles que ofrece orientaciones a la agencia reguladora sobre los acontecimientos que ocurren con mayor frecuencia y los más raros.

Los supuestos para el cálculo del número estimado de animales tratados deberán figurar con claridad en la IPS y basarse en el uso recomendado del PMV. Cuando se requiera el peso de los animales para el cálculo del número estimado de animales tratados, el peso de los animales seleccionado se justificará en el informe de resumen periódico. Se recomienda utilizar los siguientes pesos estándar para estos cálculos:

Especies y subpoblaciones	Peso estándar (Kg)
Caballo	550
Perro	20
Gato	5
Vaca	550
Ternero	150
Ternero recién nacido	50
Cerda/Verraco	160
Cerdos de engorde	60
Cerdo de destete	25
Oveja	60
Cordero	10
Ave de corral, pollo de engorde	1
Ave de corral, ponedora	2
Ave de corral, pavo	10
Conejo	1.5

En las situaciones en las que se indica un PMV para múltiples especies objetivo, se deberá consignar información adicional para explicar cómo se estima la distribución del uso proporcional en las diferentes especies.

La razón para estandarizar los cálculos es permitir la comparación entre productos similares. Un enfoque coherente en los cálculos de la exposición estimada para un PMV específico también permitirá la comparación a lo largo del tiempo. Por lo tanto, los cambios en un cálculo establecido para la exposición estimada para un PMV específico deberán justificarse.

Se puede calcular una tasa de notificación de incidencia mundial para todas las reacciones adversas espontáneas que tengan un código de causalidad, por ejemplo, las calificaciones de Kramer o como A, B, O u O1 si se utiliza el sistema ABON, que se produzcan después de un uso recomendado o no recomendado (fuera de la etiqueta) en la especie objetivo. Las reacciones adversas procedentes de estudios clínicos o de laboratorio deberán excluirse del cálculo de las notificaciones espontáneas. Además, deberá calcularse una incidencia para las notificaciones de falta de eficacia con causalidad A, B, O u O1 que se produzcan después del uso recomendado en las especies objetivo, cuando sea pertinente.

En situaciones en las que se indique un PMV para múltiples especies objetivo, las incidencias estimadas deberán calcularse para cada especie objetivo.

Sin embargo, la tasa global de notificación de incidencias es sólo una estimación muy aproximada que indica únicamente un número «alto» o «bajo» de notificaciones en relación con las ventas, sin información sobre el tipo, la gravedad o la causalidad. Por lo tanto, se recomienda calcular también la tasa de notificación de incidencias «A, B» (y compararla con la tasa global de ABON).

Si el número de notificaciones de eventos adversos es muy bajo, el cálculo de la tasa de notificación de incidencias puede no ser útil y podría ser más significativo aplicar el criterio médico a todos los casos (en lugar de las estadísticas).

Consulte también la sección «Contextualización de los datos» (véase capítulo siguiente).

11. Análisis de los datos agregados

Métodos de análisis de datos

Los informes de eventos adversos cotejados deberán analizarse en intervalos significativos y durante períodos comparables para el producto o un grupo de productos, según corresponda. Los métodos de análisis de los datos dependen del número de eventos adversos en el período revisado. En caso de que el número de eventos adversos en el período revisado sea bajo, el análisis puede realizarse durante el tratamiento de los casos individuales o mediante el análisis de los eventos adversos agregados en un listado.

Para permitir evaluaciones adicionales, es posible utilizar hojas de cálculo para productos/grupos de productos con un número de eventos adversos de tamaño medio en el período considerado. Por ejemplo, los eventos adversos pueden separarse según las especies afectadas, la diferenciación de eventos graves frente a los no graves, los signos VeDDRA afectados (SOC o PT), la diferenciación de los casos después del uso recomendado frente al uso no recomendado, etc.

Es posible realizar un análisis más complejo utilizando una base de datos y/o evaluaciones estadísticas para productos/grupos de productos con un gran número de eventos adversos (por ejemplo, >200 casos en el período de revisión), comparando los parámetros mencionados anteriormente en diferentes períodos, o con diferentes productos/grupos de productos.

Existen varios métodos de análisis de datos para detectar tendencias o señales potenciales, cada uno con sus pros y sus contras. En el caso de los productos zoonosanitarios, en general, las cifras de eventos adversos de los productos son mucho más bajas que las de los productos humanos y, por tanto, es importante para el sector de sanidad animal un enfoque flexible que permita una variedad de métodos diferentes de análisis de datos.

Deberá posibilitarse la agrupación de productos similares en un grupo con el fin de aumentar el tamaño de la muestra (por ejemplo, el mismo producto, pero con diferentes concentraciones, el mismo ingrediente activo, etc.).

Plazos/periodicidad; enfoque basado en el riesgo

Las tendencias y la detección de señales deberán realizarse con un enfoque basado en el riesgo y, por lo tanto, centrarse principalmente en los efectos no deseados más graves y/o

nuevos aún desconocidos. El perfil de seguridad de los nuevos principios activos y/o productos puede no estar completamente establecido después de la autorización. Con la experiencia posterior a la autorización, el perfil de seguridad de un producto se conoce mejor. Aunque la vigilancia de la seguridad deberá ser continua, para todos los productos, los períodos de revisión formal de los nuevos principios activos/productos deben ser más cortos (por ejemplo, medio año durante los primeros dos años después de la autorización), pero pueden ampliarse con la experiencia acumulada (por ejemplo, anualmente durante los siguientes dos años y tres años o más después, cuando el perfil de seguridad del principio activo/producto esté establecido).

Contextualización de los datos

Deberá validarse la relevancia de una señal potencial detectada, ya que una variedad de factores puede llevar a una notificación mayor o diferente de eventos adversos (por ejemplo, canal de ventas adicional, campañas de marketing, mayor sensibilización debido a discusiones en foros de Internet o publicaciones, lanzamientos de productos adicionales, aumento de las ventas, política de reembolso, precio del producto, etc.). Además, es posible que la frecuencia de los informes cambie con el tiempo, por lo que se recomienda comparar el período revisado con períodos anteriores similares.

Un aumento en el número de notificaciones a lo largo del tiempo para un producto en particular o una determinada señal/PMV deberá interpretarse en el contexto de la evolución de las ventas del producto durante el mismo período, y de cualquier circunstancia que pudiera haber aumentado las notificaciones (como las publicaciones) para este producto.

Los datos brutos sobre posibles señales sin relación con las ventas del producto pueden no ser significativos. Dado que, en general, el número de eventos adversos en un país determinado es limitado, en la validación de la señal deberán tenerse en cuenta las tasas de notificación de las incidencias a nivel mundial para proporcionar una base más fiable, en particular antes de tomar decisiones sobre las medidas de mitigación del riesgo.

Se deberán analizar todos los informes de eventos adversos independiente de la relación con el producto evaluado (tasa de notificación) y, haciendo uso del juicio médico, compararse con los que se consideran probables o posiblemente relacionados con el producto y/o inclasificables (cálculo de la incidencia).

En el caso de productos con un número reducido de eventos adversos, pueden emplearse métodos de análisis sencillos,

como la comparación de los casos individuales de un período con los de periodos anteriores.

Para los productos con un gran número de eventos adversos, las evaluaciones pueden estar más estratificadas (por ejemplo, a nivel de país, de clasificación SOC o HLT, de uso recomendado o no recomendado, de graves o no graves), según convenga y sea significativo.

Gestión de señales

Una «señal» suele ser la detección de un nuevo evento adverso o un cambio en la tasa de un evento adverso conocido. El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) ofrece una definición más completa (véanse las abreviaturas y las definiciones en págs. 27-28).

Se deberá disponer de herramientas y conocimientos para analizar los datos, tanto para la detección de señales como para el análisis de tendencias.

Las señales deberán priorizarse en función de su gravedad potencial, para poder centrarse primero en los riesgos importantes. Todas las señales potenciales detectadas deberán validarse y evaluarse a partir de su relevancia y posible relación con el producto, impacto y probabilidad de ocurrencia, preferiblemente por un equipo multidisciplinar (por ejemplo, clínico, toxicológico, regulador y de farmacovigilancia).

Una señal confirmada se considera un riesgo. Se clasifica como:

- a. **riesgo potencial** cuando no hay una prueba clara de la relación con el producto (presunción) y son necesarias más investigaciones antes de tomar medidas definitivas, o
- b. **riesgo identificado** cuando existe una prueba científica/base científica clara de la relación con el producto.

El nivel de riesgo se define en función de su gravedad como:

- a. **bajo riesgo**, cuando no se consideran necesarias medidas de mitigación del riesgo y el seguimiento rutinario de la farmacovigilancia es suficiente, o,
- b. **riesgo importante**, cuando para un riesgo identificado se consideren necesarias medidas de mitigación. El plazo de aplicación de las medidas deberá reflejar el nivel de riesgo (es decir, basarse en el riesgo).

A veces, en el caso de un problema importante de seguridad animal, o de seguridad humana, se adoptarán medidas cautelares antes de que se establezca definitivamente la relación con el producto (por ejemplo, la suspensión temporal de la autorización de comercialización mientras se llevan a cabo las investigaciones).

12. Gestión de riesgo y medidas reglamentarias de seguimiento

Las medidas de gestión del riesgo y sus plazos de aplicación deberán basarse en el riesgo (bajo o importante/alto) y si se trata de un riesgo potencial o de un riesgo identificado (enfoque basado en el riesgo). Las medidas deberán centrarse en los riesgos importantes y tener una base científica.

En el caso de una señal clasificada como riesgo potencial, es necesario realizar más investigaciones antes de decidir las medidas.

En el caso de un riesgo bajo identificado, o bien no se considera necesaria ninguna medida de mitigación del riesgo, aparte de las medidas rutinarias de farmacovigilancia, o bien no es urgente la aplicación de medidas de mitigación.

En el caso de un riesgo importante identificado, se considerarán necesarias las medidas de mitigación para volver a un equilibrio positivo entre beneficios y riesgos. Cuando el riesgo identificado es importante, es necesario adoptar medidas urgentes.

En función del nivel de riesgo, es posible adoptar diversas medidas de mitigación. Por ejemplo, educación/capacitación/información a las partes interesadas, declaraciones de advertencia a través de sitios web/carpetas de productos/comunicaciones a las partes interesadas, cambios en la etiqueta y en el resumen de las características del producto (sección de precauciones y contraindicaciones), estudios adicionales, retiro o suspensión de la autorización de comercialización.

Los plazos de aplicación de las medidas deberán basarse en la gravedad del riesgo. Para riesgos de importancia crítica, tales como preocupaciones de salud pública, las medidas deberán aplicarse sin demora. En caso de riesgos bajos, las medidas deberán aplicarse con la siguiente variación prevista para un cambio de etiqueta.

Es esencial una estrecha colaboración entre la ANC y el TAC para la gestión y mitigación de riesgos, el logro de mejores resultados y el manejo adecuado de la situación. El TAC deberá participar y ser informado antes de que la ANC tome cualquier decisión sobre las medidas de mitigación de riesgos.

Las medidas deberán ser idénticas cuando las características del producto sean las mismas o similares (por ejemplo, para productos de imitación o iguales o similares, incluidos los productos genéricos), con miras a garantizar que las declaraciones de seguridad estén armonizadas y que el tratamiento de los problemas de seguridad sea el mismo.

13. Comunicación de los resultados de la farmacovigilancia

La comunicación sobre farmacovigilancia y cuestiones relativas a la seguridad a veterinarios, a otros profesionales de la salud y al público en general constituye una parte importante de las actividades de farmacovigilancia y del proceso de gestión de riesgos. La elaboración de una guía para la industria sobre este tema exige una atención cuidadosa. Proporcionar datos de farmacovigilancia al público sin un contexto suficiente para interpretar los datos no proporciona información útil sobre la seguridad de los medicamentos veterinarios. Se deberán comunicar los resultados (es decir, los riesgos validados puestos en contexto) del análisis de los datos de farmacovigilancia.

El suministro de información sobre el uso seguro y eficaz de los PMV, así como cualquier cambio importante en la información sobre el producto, contribuye a un uso adecuado y deberá considerarse como una responsabilidad de salud pública.

La comunicación sobre los riesgos se tendrá en cuenta en todo el proceso de gestión de riesgos. El principio primordial será el garantizar que se transmita el mensaje correcto a la persona adecuada en el momento apropiado. En principio, la información significativa, nueva o emergente, deberá darse a conocer a los veterinarios y a otros profesionales de la salud antes que al público en general, para que puedan tomar medidas y responder en consecuencia.

Una comunicación eficaz sobre el uso seguro y efectivo de los medicamentos veterinarios implica:

- i. Cooperación entre todas las partes.
- ii. Coordinación entre el TAC y la ANC (o el ministerio u organismo oficial correspondiente).
- iii. Una estrategia que responda a la urgencia de comunicar y a la comprensión del impacto o la eficacia de esa información para el veterinario, otros profesionales de la salud y el público en general.

La ANC y el TAC deberán ponerse de acuerdo sobre cualquier comunicación dirigida a los profesionales de la salud y al público. Las comunicaciones deberán sopesarse cuidadosamente y no generar una carga indebida de trabajo al prescriptor/veterinario. Dada la amplia variedad de productos disponibles para los prescriptores, debemos proporcionarles la información más adecuada para ayudarlos a utilizar los PMV con toda seguridad.

Las ANC, junto con el TAC, deberán determinar qué resultados de farmacovigilancia deben comunicar, y no sólo cómo comunicarlos. Siempre que sea posible y apropiado, estos resultados deben basarse en la experiencia mundial de los usuarios.

Advertencia de seguridad en la etiqueta o en el envase

Si se justifican cambios en las advertencias de seguridad de la etiqueta o del envase, los datos de los efectos adversos notificados de forma espontánea deberán figurar por separado de los datos de los ensayos clínicos, con el lenguaje/las advertencias adecuadas. En la etiqueta, se recomienda el uso de la clasificación internacional de frecuencia de eventos adversos, como la clasificación CIOMS (véanse el glosario y las definiciones) cuando sea apropiado. Si se utiliza la clasificación CIOMS, se indicará la fuente de las estimaciones (espontáneas o de ensayos clínicos), y si la estimación se deriva principalmente de notificaciones espontáneas, se señalará que las estadísticas representan *la frecuencia de las notificaciones*.

Cuando sea apropiado, se deberán considerar mitigaciones del riesgo más allá de los cambios en la etiqueta, por ejemplo, boletín de seguridad, cartas a los profesionales de la salud, programa de formación, etc., que serán objeto de un acuerdo entre la ANC y el TAC.

Los TAC y las ANC disponen de muchas opciones para comunicar la información de farmacovigilancia. Como ya se ha dicho, hay que pensar detenidamente los resultados de la farmacovigilancia y la mitigación del riesgo que se van a comunicar. Asimismo, deberán determinarse el foro o los medios de comunicación y el impacto previsto de la comunicación. En la medida de lo posible, se medirá la eficacia de la comunicación para determinar si son necesarias otras actividades. Ya que no se trata de una ciencia exacta, la comunicación de cada resultado de farmacovigilancia deberá determinarse en función de cada caso.

Sin excepción alguna, la información de la etiqueta o las advertencias de seguridad han de ser claras y completas para la audiencia objetivo (veterinarios y propietarios de animales).

14. Inspecciones y garantía de cumplimiento

Al implantar un sistema de farmacovigilancia, la ANC y el TAC garantizarán un sistema de gestión de la calidad. Cabe recordar que una de las principales responsabilidades de la ANC es realizar inspecciones de farmacovigilancia y garantizar el cumplimiento, por lo que deberán ponerse a su disposición recursos adecuados para esta actividad. La ANC deberá aplicar un enfoque basado en el riesgo en lo que respecta la frecuencia y el alcance de las inspecciones. El alcance de las inspecciones puede ampliarse a cualquier parte implicada en el respeto de las obligaciones de farmacovigilancia del TAC.

Las ANC pueden optar por combinar en una sola unidad la farmacovigilancia, la vigilancia de la calidad de los productos, las inspecciones rutinarias y el control de la publicidad y la promoción, lo que garantiza un uso más eficaz de los recursos. La colaboración internacional/regional en las actividades de regulación también puede ayudar a reducir la duplicación de actividades.

Tipos de inspecciones

- a. Inspecciones de rutina:** las inspecciones de rutina de farmacovigilancia se programan como parte del programa de inspección. No hay un desencadenante específico para estas inspecciones, aunque deberá adoptarse un enfoque basado en el riesgo para priorizarlas.
- b. Inspecciones dirigidas:** las inspecciones dirigidas se realizan en respuesta a desencadenantes específicos en los que una inspección de farmacovigilancia es la forma adecuada de examinar los problemas.
- c. Inspecciones anunciadas y no anunciadas:** se espera que un TAC cumpla continuamente y esté preparado para una inspección en cualquier momento. Sin embargo, las inspecciones no anunciadas necesitan una justificación razonable, ya que suponen un uso menos eficaz del tiempo del inspector y de la empresa. Las inspecciones anunciadas permiten a la empresa asegurarse de que todo el personal pertinente está disponible ese día y de que se haya recuperado y reunido toda la documentación para la inspección.

- d. Inspecciones de seguimiento:** pueden ser necesarias para el seguimiento de una inspección en la que se hayan detectado problemas graves o múltiples de no conformidad.
- e. Inspecciones de escritorio o papel:** inspección a distancia de un sistema de farmacovigilancia y de la documentación a través de una solicitud de documentación específica.
- f. Inspecciones virtuales:** se trata de herramientas útiles en ciertas situaciones y se completan mediante el uso de plataformas de reuniones (por ej.: Zoom; Microsoft Teams). Se revisan documentos específicos y se realizan entrevistas, en consonancia con las inspecciones presenciales.

Auditorías internas

Las auditorías internas de farmacovigilancia constituyen un componente esencial del sistema de gestión de calidad de toda empresa farmacéutica. Una auditoría puede ofrecer una evaluación imparcial del rendimiento operativo de un sistema de farmacovigilancia, al evaluar el sistema en función de los procedimientos propios y de los requisitos y directrices normativos, garantizando que el sistema mismo siga cumpliendo con las reglamentaciones.

Responsabilidades del TAC

- a.** Las auditorías internas del sistema de farmacovigilancia deberán ser realizadas, preferentemente por el departamento de calidad, en intervalos regulares o en función del riesgo.
- b.** Las acciones correctivas y preventivas (CAPA) descritas en el informe final de auditoría deberán documentarse y completarse de manera oportuna.

Responsabilidades de la ANC

- a.** Garantizar la existencia de un programa adecuado de auditoría interna de farmacovigilancia.
- b.** Asegurar la confidencialidad de los informes de auditoría interna, que no están sujetos a la inspección de las autoridades.

Abreviaturas

ANC	Autoridad nacional competente
CAPA	Acción correctiva y preventiva
CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas
HLT	Término del nivel alto – (abreviatura empleada en el VeDDRA)
IPS	Informe periódico de seguridad
NEA	Notificación de evento adverso
PMV	Producto médico veterinario
PT	Término preferente – (abreviatura empleada en el VeDDRA)
SOC	Clasificación por grupos y sistemas – (abreviatura empleada en el VeDDRA)
TAC	Titular de autorización de comercialización
VeDDRA	Diccionario veterinario de asuntos regulatorios de medicamentos – lista de términos clínicos para notificar sospechas de reacciones adversas en animales y seres humanos a los medicamentos veterinarios.
VICH	Cooperación internacional para la armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos veterinarios
VICH GL	Guía de la VICH

Definiciones

- 1. La definición de la OMS de farmacovigilancia:** Además de sus beneficios, los productos medicinales pueden tener también efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser indeseados y/o inesperados. La farmacovigilancia es la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro posible problema relacionado con los fármacos. Algunos efectos secundarios, quizás aparezcan únicamente cuando una población heterogénea ya ha utilizado estos productos, entre ellas personas con enfermedades concomitantes y a través de un largo periodo de tiempo.
- 2. La definición del Codex (TF-AMR6) de farmacovigilancia:** Recopilación y análisis de datos sobre el modo en que se comportan los productos en el campo después de su autorización y cualquier intervención para velar por que continúen siendo inocuos y eficaces. Estos datos pueden incluir información sobre los efectos adversos para los seres humanos, los animales, las plantas o el medio ambiente, o sobre su falta de eficacia.
- 3. La definición del CIOMS de señales:** Información que surge de una o varias fuentes (incluidas las observaciones y los experimentos), que sugiere una nueva asociación potencialmente causal, o un nuevo aspecto de una asociación conocida, entre una intervención y un evento o conjunto de eventos adversos relacionados, que se considera de probabilidad suficiente para justificar una acción verificadora.
- 4. Agrupación de frecuencias de los eventos adversos del CIOMS:** Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$); frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Referencias

- [1] Veterinary Pharmacovigilance: Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products; Editor: Dr. K. N. Woodward; Published by Wiley Online Library. Primera publicación: 5 de junio de 2009.
- [2] Guías de la VICH sobre farmacovigilancia, disponibles en: <https://vichsec.org/en/guidelines>
- Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios: gestión de informes de eventos adversos (AERs) VICH GL24 (Farmacovigilancia) - Octubre 2007 - Implementado en diciembre de 2015
 - Farmacovigilancia medicamentos veterinarios - Gestión de informes actualizados de resúmenes periódicos VICH GL29 (Farmacovigilancia) Junio 2006 - Implementado en junio de 2007
 - VICH GL35 Farmacovigilancia: VICH Documento paso a paso (5 de noviembre de 2014 - versión 1.0.2)
 - Farmacovigilancia : Estándares electrónicos para la transferencia de datos VICH GL35 (Farmacovigilancia: ESTD) - Febrero 2013 - Implementado en diciembre de 2015
 - Farmacovigilancia: Elementos de datos para la presentación de informes de eventos adversos VICH GL42 (Farmacovigilancia) - Junio 2010 - Implementado en diciembre de 2015
- [3] Agencia Europea de Medicamentos, información sobre farmacovigilancia veterinaria: www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance
- [4] FDA Post-Approval Reporting Guidances for veterinary medicines, disponible en: www.fda.gov/animal-veterinary/guidance-industry/post-approval-reporting-guidances

Anexo: Formulario de notificación de sospecha de reacción adversa veterinaria

Formulario que debe enviarse a (Nombre y dirección de la autoridad reguladora competente)						CONFIDENCIAL Sólo para uso oficial Número de Referencia:	
Fax: E-mail:			Teléfono: Sitio web:			<input type="checkbox"/> Informe inicial <input type="checkbox"/> Informe de seguimiento	
IDENTIFICACIÓN			NOMBRE Y DIRECCIÓN DE QUIEN COMUNICA			NOMBRE Y DIRECCIÓN / REF. DEL PACIENTE	
Tema de seguridad En animales <input type="checkbox"/> En humanos <input type="checkbox"/> Falta de eficacia esperada <input type="checkbox"/> Temas relativos al tiempo de espera <input type="checkbox"/> Problemas medioambientales <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> Veterinario <input type="checkbox"/> Farmacéutico <input type="checkbox"/> Otros Nombre: Dirección: Teléfono: E-mail:			(según la legislación nacional) Nombre: Dirección: Ref.:	
PACIENTE(S)		Animal(es) <input type="checkbox"/>		Humanos <input type="checkbox"/> (para humanos completar solo edad y sexo)			
Especie	Raza	Sexo	Estado	Edad	Peso	Razón para el tratamiento	
		Femenino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/>	Castrado/a <input type="checkbox"/> Preñada <input type="checkbox"/>				
MEDICAMENTOS VETERINARIOS ADMINISTRADOS ANTES DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA							
(si se administran más medicamentos simultáneamente que el número de columnas duplique este formulario)							
Nombre del producto médico veterinario (PMV) administrado	1		2		3		
Forma farmacéutica y concentración (ej.: tabletas x 100 mg)							
Número de Autorización de Comercialización							
Número de lote y fecha de caducidad							
Vía/lugar de administración							
Dosis/Frecuencia							
Duración del tratamiento/Exposición Fecha de inicio Fecha de retirada							
¿Quién administró el producto? (veterinario, dueño del animal, otros)							
¿Cree que la reacción se debe a este producto?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
¿Se ha informado al Titular de autorización de comercialización (TAC)?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	

FECHA DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA / /	Tiempo transcurrido entre administración y evento (minutos, horas o días)	Número: Tratados: Con reacción: Muertos:	Duración de la reacción adversa (en minutos, horas, o días)
DESCRIPCIÓN DEL EVENTO (Problemas de seguridad en animales o de seguridad en humanos/Falta de eficacia esperada/Problemas relativos al tiempo de espera/Problemas ambientales). Describe a continuación: Indique también (a) el estado de salud del animal antes de la administración del producto; (b) si la reacción ha sido tratada, cómo y con qué y cuál fue el resultado; (c) si el/ los producto(s) ha/han sido retirado(s) y qué sucedió (retirada) o si el animal(es) ha sido tratado de nuevo con el producto(s) y qué sucedió (reintroducción) y si la reacción ha sido tratada, cómo y con qué y cuál fue el resultado.			
OTROS DATOS RELEVANTES (ADJUNTE OTROS DOCUMENTOS SI ES NECESARIO, por ejemplo, investigación realizada o en curso, una copia del informe médico para los casos humanos)			
CASO HUMANO Si el caso notificado se refiere a un ser humano, complete también los detalles de la exposición a continuación <input type="checkbox"/> Contacto con el animal tratado <input type="checkbox"/> Ingestión por vía oral <input type="checkbox"/> Exposición tópica <input type="checkbox"/> Exposición ocular <input type="checkbox"/> Exposición por inyección <input type="checkbox"/> dedo <input type="checkbox"/> mano <input type="checkbox"/> articulación <input type="checkbox"/> otro <input type="checkbox"/> Otros (deliberada...) Dosis de exposición:			
Si no está de acuerdo en que su nombre y dirección completos se envíen al TAC si se solicita más información, marque la casilla <input type="checkbox"/>			
Fecha:	Lugar:	Nombre y firma de la persona que envía la comunicación: Datos de contacto (Teléfono) (si es diferente al número proporcionado en la página 1):	

Elaborado por HealthforAnimals en el marco de una alianza público-privada con la OMSA y en consonancia con las orientaciones de la VICH y las normas internacionales. Esta segunda edición incorpora reflexiones de los puntos focales para los productos veterinarios de la OMSA tras las observaciones del 6.º ciclo de seminarios regionales de formación.

12, rue de Prony, 75017 Paris, Francia

T. +33 (0)1 44 15 18 88

F. +33 (0)1 42 67 09 87

woah@woah.org

www.woah.org

© Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA)

[12/2022]



Organización Mundial
de Sanidad Animal

Fundada como OIE