

La Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios en la Unión Europea



Hégira Ramírez Padilla
Esteban Fernández-Moreira

U
UEES



**La farmacovigilancia de medicamentos
veterinarios en la Unión Europea**

Un archivo para registrarlos a todos

*Hégira Ramírez Padilla
Esteban Fernández Moreira
2025*

UNIVERSIDAD ESPÍRITU SANTO

Km. 2,5 Vía a Samborondón - Ecuador

Teléfono: (593-4) 5000950

ceninv@uees.edu.ec

www.uees.edu.ec

Autores:

Hégira Ramírez Padilla, PhD

Esteban Fernández-Moreira, PhD

Editor:

Fernando Espinoza Fuentes

Coordinadora editorial:

Natascha Ortiz Yáñez

Cita:

(Ramírez & Fernández-Moreira, 2025)

Referencia Bibliográfica:

Ramírez, H. & Fernández-Moreira, E. (2025). La farmacovigilancia de medicamentos veterinarios en la Unión Europea. Universidad Espíritu Santo - Ecuador

Diseño de Portada:

Universidad Espíritu Santo

Diseño e Impresión:

TRIBU Soluciones Integrales

Urdesa Norte Av. 2da. #315

Teléfono: (593-4) 2383926

eperalta@tribuec.net

Edición:

Primera, Agosto 2025

E-ISBN: 978-9978-25-281-9

Derechos reservados. Prohibida la reproducción parcial o total de esta obra, por cualquier medio, sin la autorización escrita de los editores.

Sobre los autores

Hégira Ramírez Padilla

Licenciada en Ciencias Químicas en 2011 por la Universidad Pedagógica Experimental Libertador de Caracas. Realizó el doctorado en la Universidad Central de Venezuela en Química de Medicamentos, con mención en Síntesis de Medicamentos. Paralelamente, ganó el concurso de mérito y oposición para ser profesora en la cátedra de química orgánica de la Universidad Pedagógica Experimental Libertador. Con una experiencia de más de diez años en docencia universitaria, fue profesora en la UPEL-IPC dando las asignaturas de Química Orgánica, Síntesis Orgánica y Salud. También ha sido profesora en la Universidad de las Américas en Quito, dando clases en la carrera de Medicina y ha sido directora de investigación en la Universidad ECOTEC de Guayaquil. Actualmente es profesora investigadora de la Universidad Ecotec en donde sigue publicando en colaboración con la Universidad Central de Venezuela, la Universidad de los Andes también en Venezuela, La Universidad Espíritu Santo de Guayaquil, la Universidad Central de Ecuador y la Universidad Palacký en la República Checa

Esteban Fernández Moreira

Licenciado por la Universidad de Santiago de Compostela en Bioquímica y Biología Molecular. Realizó su doctorado en la Universidad Autónoma de Madrid estudiando las topoisomerasas de *Streptococcus pneumoniae*. Durante su primer periodo postdoctoral en Ann Arbor, Michigan, estudió durante cinco años como la membrana de *Legionella pneumophila* por sí misma puede bloquear la actividad de los macrófagos. De vuelta en España, el INIBIC de La Coruña demostró que *Acinetobacter baumannii* liberaba vesículas de membrana y que estas vesículas portaban plásmidos. Sorprendentemente, estas vesículas funcionaban como vehículos para la transformación horizontal entre especies de plásmidos virulentos. Durante este periodo de formación, describió como porina de esta bacteria activaba la autofagia en células humanas. Se mudó en 2014 a Ecuador como Investigador Prometeo para investigar sobre bacterias resistentes a los antibióticos. Actualmente es profesor de la Universidad Complutense de Madrid e investigador colaborador de la Universidad Espíritu Santo de Guayaquil.

Índice

Introducción	7
Capítulo I. ¿Qué es un medicamento veterinario?.....	13
Capítulo II. El prospecto y etiquetado de los medicamentos.....	25
Capítulo III. ¿Cómo se supervisan los medicamentos veterinarios en España?.....	37
Capítulo IV. ¿Cómo se notifican los medicamentos defectuosos?.....	53
Capítulo V. Un archivo maestro para registrarlos a todos.....	65
Capítulo VI. Sospechas de acontecimientos adversos ¿Qué hacer?.....	81
Capítulo VII. Detectar las señales a tiempo clave del éxito.....	95
Capítulo VIII. La farmacovigilancia veterinaria en la Unión Europea.....	111
Capítulo IX. Alertas por defectos de calidad de los medicamentos veterinarios.....	127
Capítulo X. La seguridad para el consumidor, el usuario y el medio ambiente de los medicamentos veterinarios.....	143
Anexos	163
Bibliografía	163
Acrónimos	169
Índice de tabla y figuras	171

Introducción

Aulio Cornelio Celso, enciclopedista romano del siglo I a. C., recogió en su obra “De Medicina” la leyenda de Mitrídates VI, rey de Ponto, un estado griego alrededor del 114-63 a. C. El rey Mitrídates en un intento por protegerse de posibles envenenamientos, acostumbraba a experimentar los efectos de los tóxicos con delincuentes convictos y consigo mismo, buscando un antídoto que lo mantuviera a salvo de posibles intentos de asesinato, lo cual encontró en el mitridato, una triaca que mezclaba de sustancias vegetales y animales atribuida a su invención y que le permitió inmunizarse. El médico suizo Paracelso, en el siglo XVI acuñó el concepto «La única diferencia entre un remedio y un veneno es la dosis» para explicar que la toxicidad de un compuesto químico depende de la cantidad en la que se ingiera. A medida que la medicina ha incorporado más y mejores principios activos a su farmacopea se ha creado la necesidad de garantizar la seguridad de los pacientes y optimizar el uso seguro de los fármacos.

La historia de la regulación de los medicamentos y los productos médicos, tal como hoy la conocemos, tiene su origen en el mayor desastre médico causado por la humanidad en toda su historia: la talidomida, que causó que alrededor de 100.000 niños naciesen con malformaciones. La talidomida fue sintetizada en 1953 por los laboratorios alemanes Chemie Grünenthal como una alternativa a los barbitúricos. Cuatro años después, se autorizó su uso como tratamiento sintomático para las náuseas y los vómitos inducidos por el embarazo. En 1963 se prohibió su uso en mujeres embarazadas.

A raíz de esta catástrofe, en 1963 el sistema nacional de salud británico estableció un comité especial para crear un sistema que permitiese informar de forma sistemática de reacciones adversas a medicamentos lo que se conoció como el programa de la tarjeta amarilla. En 1968 la organización mundial de salud estableció su programa internacional de farmacovigilancia. Se comenzó a desarrollar la normativa en el ámbito de la farmacovigilancia alrededor de estas fechas, además de las cuestiones de calidad farmacéutica.

¿Qué es la farmacovigilancia?

La farmacovigilancia es la ciencia y actividad relacionada con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier problema relacionado con medicamentos. Tiene como finalidad mantener un

monitoreo de los medicamentos durante el tiempo de comercialización. Los medicamentos tienen que haber sido aprobados después de ensayos clínicos, pero muchas veces, puede haber reacciones adversas no detectadas en ensayos clínicos. Estas reacciones adversas se recogen en un archivo de seguimiento del fármaco, como se verá más adelante, para que finalmente, los organismos reguladores analicen los datos para identificar patrones o señales de alerta. Esto sirve para que evalúen las relaciones beneficio-riesgo de ese medicamento. Una vez llegado a una conclusión, se comunica el riesgo a los profesionales de la salud y, si es necesario, al público en general. La farmacovigilancia es una actividad que involucra, por tanto, a profesionales de la salud, a las empresas farmacéuticas y a las agencias reguladoras, como es el caso de la EMA en Europa.

Por lo tanto, está orientada inevitablemente a la toma de decisiones que permitan mantener en el mercado medicamentos veterinarios con una relación beneficio-riesgo positiva, o bien de suspender su comercialización y uso cuando esto no sea posible. La farmacovigilancia consiste, por tanto, en realizar un seguimiento continuo de la seguridad y eficacia de los medicamentos veterinarios durante la comercialización en las diferentes condiciones de uso reales, situación que es imposible abordar en las fases previas al registro.

¿Por qué es necesaria la farmacovigilancia?

Una de cada diez hospitalizaciones, según la OMS, se relaciona con reacciones adversas a medicamentos. En el caso de los medicamentos veterinarios, los cuales tradicionalmente han estado menos supervisados que los humanos, se estima que este problema pueda ser mayor. El gran número de especies y razas que son tratadas con medicamentos veterinarios requiere que estos productos sean especializados, para diferentes patologías y diferentes comportamientos animales. Por este motivo, las reacciones adversas pueden ser extremadamente diversas. Como un animal no es capaz de comunicarse directamente con un humano, el veterinario es la persona que es capaz de traducir su comportamiento en evidencias clínicas concretas y entender si el medicamento que se ha administrado está funcionando como se esperaba o si está causando una reacción adversa al animal.

A esto se le suma la irrupción de la venta de medicamentos a través de plataformas online. En Internet actualmente existe una amplísima oferta de fármacos para casi cualquier tipo de enfermedades o para usos prohibidos como es el empleo de antibióticos para engorde del ganado. Este tipo de productos se pueden adquirir simplemente mediante pago de tarjeta bancaria. La capacidad de vigilancia y supervisión de los gobiernos es limitada, como se evidencia en la facilidad de adquisición de estos productos a través de internet. Por esta razón es imprescindible concienciar sobre los beneficios que proporciona la regulación de los medicamentos y su vigilancia. Ya no se trata exclusivamente de reacciones adversas, sino también de la calidad de los distintos lotes de productos que se

pueden adquirir ilegalmente. Cuando un producto se adquiere fuera de los cauces legales no hay manera de hacer seguimiento ni de reclamar responsabilidades.

Consideraciones sobre los medicamentos veterinarios

La medicina veterinaria trata a diversas especies de animales. Básicamente, se pueden dividir en dos grupos: las especies animales comerciales y las no comerciales. Comerciales se refiere a aquellos animales empleados en la ganadería. Mascotas muy abundantes como perros y gatos entrarían dentro de esta categoría. Las especies no comerciales engloban a aquellos animales, generalmente mascotas, que también requieren de medicación cuando están enfermos, pero no existe una industria que apoye la investigación específica en estas especies. Por este motivo, en el caso de enfermedades desatendidas, o de animales exóticos, los requerimientos para la administración de fármacos no tienen los mismos controles y requerimientos.

Adicionalmente, la salud humana está en relación con la salud de los animales y el medioambiente. Es el concepto “Una sola salud”. Por ese motivo, en Europa, la estrategia de lucha contra patógenos humanos tiene una vertiente en la prevención de la contaminación desde las granjas. Las regulaciones varían entre países, pero en general, hay una preferencia por concentraciones más bajas de medicamentos para minimizar los residuos en la carne y el impacto ambiental. Hay que tomar en cuenta que los resultados en el control de patógenos con esta estrategia se pueden ver en el mediano y largo plazo, y que es necesario hacer grandes inversiones en infraestructura y bioseguridad. Adaptar las prácticas de inocuidad alimentaria a estándares internacionales no solo mejora la calidad del producto, sino que también abre puertas a mercados de exportación. Además, con una creciente conciencia sobre la inocuidad de los alimentos y la sostenibilidad, adoptar prácticas más seguras y ecológicas puede ser un diferenciador clave en el mercado.

Un archivo para registrarlos a todos

Debido a que las regulaciones en medicamentos varían entre los países miembros de la Unión Europea, surgió la necesidad de estandarizar y homogenizar esas regulaciones. A pesar de que existen detractores de este tipo de iniciativas legislativas, a las que acusan de estatistas y de coartar la libertad y el emprendimiento, en Europa existen dos precedentes exitosos a favor de la estandarización y la homogenización de normas. La primera es el establecimiento del sistema métrico decimal. Este sistema fue implementado en Francia en 1800. Los países fueron adoptándolo progresivamente. La Conferencia General de Pesas y Medidas tuvo lugar en París en 1889. Es a partir de esta fecha que el sistema se universalizó. El otro evento, quizás menos conocido, es el establecimiento en 1917 de las reglas DIN, nos referimos a estándares técnicos

utilizados en Alemania para llevar a cabo el aseguramiento de la calidad de los productos industriales y científicos. Por ejemplo, el formato de papeles DIN quizás sea el más conocido para todos nosotros. Este sistema es escalable, el doble de una hoja DINA4 se denomina DINA3, el doble de un DINA3 es un DINA2. Esto permite cortar el papel de manera que no se generen deshechos.

Debido a que puede haber desabastecimiento de medicamentos en algún país debido a una epidemia, la existencia de una regulación y de un archivo común para todos los medicamentos veterinarios de la Unión Europea, permite la movilización de estos medicamentos de un país a otro sin tener que pasar filtros ni controles. Esto redundaría en el bienestar de los animales. Debido a que la medicina veterinaria tiene que atender las necesidades de un número alto de especies, el esfuerzo económico que supone la farmacovigilancia, dentro del marco de la Unión Europea, se divide entre los 27 países miembros. En un mundo complejo como el nuestro es iluso pensar que los países, especialmente los pequeños, tienen los recursos necesarios para realizar sus tareas de vigilancia con el rigor que estas merecen. Muchos de los países que integran la Unión Europea son de tamaño medio o pequeño. El estar dentro de esta red de farmacovigilancia les permite alcanzar unos estándares que de otra manera estarían lejos de su capacidad.

La legislación como tecnología social

A pesar de que, en los capítulos que siguen, hemos hecho un repaso de la legislación vigente, y las leyes son generalmente tediosas, hay algo en ellas que nos ha parecido interesante. Hemos aprendido a ver la legislación como una tecnología de cooperación. ¿Cuál es el problema de los dilemas sociales? es decir ¿Cómo tomar decisiones grupales cuando los incentivos individuales no coinciden con los de la comunidad? El problema de los dilemas sociales se centra en la tensión entre los intereses individuales y los intereses colectivos. En situaciones donde los incentivos individuales no coinciden con los de la comunidad, las personas pueden verse tentadas a actuar en su propio beneficio a expensas del bienestar del grupo. Esto puede llevar a resultados subóptimos para la sociedad, conocido como el “dilema del prisionero”. El dilema del prisionero es un problema fundamental de la teoría de juegos que demuestra que dos personas pueden no cooperar pese a que si lo hicieran el resultado obtenido sería mejor para las dos partes. ¿Por qué cooperar puede ser contraproducente? Puede ser contraproducente para que unos pocos individuos se favorezcan a expensas del grupo. Voy a dar un ejemplo: los individuos pueden obtener mayores beneficios al actuar de manera egoísta, aunque esto perjudique al grupo en su conjunto. Es decir, la cooperación es necesaria para lograr el bien común, pero los individuos a menudo optan por la competencia para maximizar sus propios beneficios. En general, las decisiones tomadas en función de intereses individuales pueden tener efectos negativos a largo plazo, como la degradación de recursos comunes. La

falta de confianza entre los miembros del grupo puede dificultar la cooperación. La comunicación efectiva es esencial para alinear incentivos. Una solución potencial es fomentar la cooperación a través de incentivos, educación, y sobre todo establecimiento de una sólida legislación que ayude a mitigar el problema. Esta legislación debe de encontrar un equilibrio entre los intereses individuales y los colectivos para lograr un resultado beneficioso para todos. Ojalá las páginas de este libro sirvan para entender la legislación europea, no como un caso particular que atañe al funcionamiento de los países europeo, sino como una tecnología social que facilita la interacción y colaboración entre personas y organizaciones

Capítulo I

¿Qué es un medicamento veterinario

Esta pregunta se podría responder fácilmente diciendo que es cualquier producto que sirve para curar o aliviar enfermedades de los animales. En este capítulo, veremos que las empresas y autoridades, a menudo, tienen que discriminar entre aditivos para piensos, biocidas, medicamentos veterinarios, medicamentos en fase de investigación o de desarrollo, nuevas terapias. Para aumentar la seguridad jurídica, o para evitar incoherencias en el tratamiento de estos productos, así como para facilitar el proceso de toma de decisiones por las agencias del medicamento de los distintos estados miembros de la Unión Europea necesitamos definir y clasificar qué es un medicamento veterinario de manera precisa. Una vez clasificado, cada producto va a estar regulado por una legislación que implica coordinar la legislación nacional con la de la Unión Europea, de rango superior. En el caso español, es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la encargada de decidir sobre la condición de medicamento de los distintos productos veterinarios. La Unión Europea, a través de la Comisión Europea, puede decidir si un producto concreto es un medicamento veterinario, aunque suele delegar en grupos de coordinación entre los estados miembros, para que ellos sean los encargados de formular recomendaciones caso por caso sobre si un producto corresponde a la definición de medicamento veterinario. En este capítulo veremos qué es un medicamento veterinario y la legislación que los regula. En la tabla 1 podemos ver algunos de los medicamentos veterinarios más utilizados.

Medicamento	Tipo	Aplicación principal	Especies comunes	Precauciones
Enrofloxacin	Antibiótico	Infecciones bacterianas	Perros, gatos, aves	Evitar en animales en crecimiento
Doxiciclina	Antibiótico	Infecciones respiratorias, Lyme	Perros, gatos	Puede causar fotosensibilidad
Meloxicam	Antiinflamatorio	Dolor postquirúrgico, artritis	Perros, gatos	Contraindicado en úlceras gástricas
Ivermectina	Antiparasitario	Ácaros, nematodos, sarna	Perros, bobinos	Tóxico para algunas razas de perros
Praziquantel	Antiparasitario	Tenias, cestodos	Perros, gatos	Administrar con alimento
Ketamina	Anestésico	Anestesia disociativa	Felinos, équidos	Monitorizar frecuencia cardíaca
Xilazina	Sedante	Relajación muscular pre-anestesia	Bobinos, équidos	Antídoto: Atipamezol
Vacuna antirrábica	Biológico	Prevención de rabia	Todas las especies	Requiere revacunación anual
Insulina	Hormonal	Diabetes mellitus	Perros, gatos	Ajustar dosis según glucemia
Fenbendazol	Antiparasitario	Ascáridos, anquilostomas	Perros, rumiantes	Tratamientos prolongados (3-5 días)

Tabla 1. Medicamentos veterinarios más importantes. *Elaboración propia.*

Medicamentos veterinarios legalmente reconocidos. Conforme al artículo 4.1 del Reglamento (UE) 2019/6, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, a los efectos del Real Decreto 666/2023 se consideran medicamentos veterinarios legalmente reconocidos los siguientes:

- terapias para los cuales la AEMPS así lo establezca los medicamentos veterinarios autorizados o registrados
- las fórmulas magistrales preparadas por un farmacéutico destinadas a los animales
- los preparados oficinales destinados a los animales
- las autovacunas que se emplean en ganadería
- los medicamentos veterinarios a base de alérgenos.

Así, y de acuerdo con el Reglamento 2019/6 y el RD 1157/2021, los medicamentos veterinarios autorizados y registrados son aquellos fabricados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial y que pueden clasificarse en: medicamentos no biológicos, medicamentos biológicos no inmunológicos y medicamentos biológicos inmunológicos. Estos, a su vez, pueden clasificarse como medicamento veterinario para nuevas terapias, entre los que se encuentran las terapias génicas, la medicina basada en células madre, ingeniería de tejidos, terapias con productos sanguíneos o el empleo de bacteriófagos como alternativa a los antibióticos. Asimismo, la nanotecnología o cualquier terapia procedente de nuevos campos emergentes de la ciencia.

Por otro lado, entre los medicamentos veterinarios registrados a través de un procedimiento de registro simplificado especial (nacional) podremos encontrar:

- a. Los homeopáticos sin indicación terapéutica, regulados por el Reglamento 2019/6 y el RD 1157/2021.
- b. Los destinados a determinadas especies animales que se posean exclusivamente como animales de compañía, regulados por el Reglamento 2019/6 y el RD 1157/2021.
- c. Los elaborados a base de plantas medicinales, aunque en 2024, todavía no hay una legislación propia al respecto.
- d. Los alérgenos, regulados por la Orden SND/778/2023.

En este punto, el mundo de los medicamentos veterinarios tiene un producto importante, por los volúmenes de ventas que maneja, se trata de los piensos medicamentosos, también llamados productos intermedios, o premezclas. Estos medicamentos se regularán por el Reglamento (UE) 2019/4.

De acuerdo con el RD Legislativo 1/2015 (art.8), se consideran medicamentos legalmente reconocidos a los medicamentos veterinarios elaborados

industrialmente, las fórmulas magistrales que preparan los farmacéuticos, los preparados oficinales, que son elaborados según fórmulas magistrales por farmacéuticos y dispensados en la oficina de farmacia, vacunas y autovacunas, medicamentos de terapia avanzada, radiofármacos, medicamentos con sustancias psicoactivas, medicamentos de plantas medicinales, medicamentos homeopáticos y gases medicinales. La idea es que cualquier producto usado como medicamento esté incluido en alguna categoría y por ende tenga asociado una legislación específica. Ahora bien, vamos a ver las definiciones recogidas en el Reglamento 2019/6 (art.4):

Medicamento veterinario: es “toda sustancia o combinación de sustancias que cumple al menos una de las condiciones siguientes: a) se presenta como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en animales; b) se destina a usarse en animales o a administrarse a estos con el fin de restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas al ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica; c) se destina a usarse en animales con el fin de establecer un diagnóstico médico; d) se destina a usarse para la eutanasia de animales”.

Principio activo: es “toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento veterinario, que, al ser utilizada en su producción, se convierte en un componente activo de este, es decir, sustancia puede ser cualquier materia humana, animal, vegetal o de síntesis química”.

Excipiente: es “todo componente de un medicamento veterinario distinto del principio activo o del material de acondicionamiento”.

Por otra parte, de acuerdo con el RD Legislativo 1/2015 (art. 2), se entenderá por:

Forma farmacéutica: “la disposición a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en la que el producto farmacéutico es presentado por el fabricante y la forma en la que es administrado”.

Medicamento veterinario: “toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades animales o que pueda administrarse al animal con el fin de restablecer, corregir o modificar sus funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico veterinario”. También se considerarán «medicamentos veterinarios» las «premezclas para piensos medicamentosos» elaboradas para ser incorporadas a un pienso.

Principio activo: “toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento y que, al ser utilizadas en su producción, se convierten en un componente activo de dicho medicamento destinado a ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas, o de establecer un diagnóstico”.

Excipiente: “todo componente de un medicamento distinto del principio activo y del material de acondicionamiento”.

Según el Reglamento 2019/6 (Art.2.6), se comprenderá por:

Fórmulas magistrales: “los medicamentos veterinarios preparados en farmacia, de acuerdo con una prescripción veterinaria para un animal determinado o un grupo reducido de animales”.

Fórmulas magistrales/preparados oficinales: “los medicamentos veterinarios preparados en farmacia de acuerdo con las indicaciones de una farmacopea, y destinados a su entrega directa al usuario final”.

El RD Legislativo 1/2015 (art. 2), también indica las definiciones de:

Fórmula magistral: “El medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de los principios activos que incluye, según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario en los términos previstos en el artículo 42.5”.

Preparado oficial: “Aquel medicamento elaborado según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito por el Formulario Nacional, destinado a su entrega directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico”.

Según el Reglamento 2019/6 (Art. 2.3), se determinará por:

Autovacunas: son “medicamentos veterinarios inmunológicos inactivados que se fabrican a partir de patógenos y antígenos obtenidos de uno o varios animales de una unidad epidemiológica, y utilizados para el tratamiento de dicho animal o animales de la unidad epidemiológica misma unidad epidemiológica o para el tratamiento de uno o varios animales en una unidad respecto de la cual se haya confirmado la existencia de una relación epidemiológica”. Cuando la ley habla de unidad epidemiológica en el contexto de autovacunas se refiere al grupo de animales que comparten características similares y están bajo el mismo riesgo epidemiológico en una ubicación geográfica específica.

De acuerdo con el Real Decreto 666/2023 (Art. 2.2.b):

Autovacuna de uso veterinario: “medicamento inmunológico inactivado que se elabora, de acuerdo a lo dispuesto en el artículo 7*, a partir de microorganismos patógenos y antígenos obtenidos de uno o varios animales de una unidad epidemiológica”.

*(Art. 7) “Las autovacunas se elaborarán a partir del material biológico recogido de uno o varios animales de una unidad epidemiológica y con destino a los animales de esa unidad, o de otra con la que se haya establecido una relación epidemiológica confirmada”.

Se interpretará por relación epidemiológica confirmada la existente entre un grupo de animales que tienen la misma probabilidad de exposición a un agente patógeno cuando: de forma temporal o permanente son o hayan sido criados o mantenidos conjuntamente en una o varias explotaciones, de tipo producción-reproducción o pasto; está previsto que sean criados conjuntamente al existir un acuerdo comercial entre la explotación de origen y la explotación en la que se ha demostrado la presencia del patógeno con el que se elaboró la autovacuna o hay una relación de ascendencia/descendencia entre los animales de ambas explotaciones; los animales pertenecen a distintas explotaciones, pero puede demostrarse que han estado expuestos al mismo agente patógeno con el que se elaboró la autovacuna en la explotación de procedencia.

En caso de que aparezca un brote de encefalopatía espongiforme bovina u otra encefalopatía espongiforme transmisible en España, a excepción del scrapie, podrá limitarse este uso de autovacunas en rumiantes, restringiéndolo a la misma explotación y no a la unidad epidemiológica.

Las condiciones regulatorias aplicables a la prescripción excepcional y al uso de fórmulas magistrales, preparados oficinales y autovacunas veterinarias se establecen en los artículos 106.5 (autovacunas), 112, 113 y 114 del Reglamento 2019/6 donde se indica que “a pesar de considerarse medicamentos veterinarios, estos solo podrán ser prescritos por el veterinario en situación de vacío terapéutico y siempre y cuando no se disponga de un medicamento autorizado perteneciente a niveles o grupos superiores de la “cascada de prescripción”, ver figura 1; perteneciendo estas tres al último escalón de las opciones disponibles dentro de la Unión”.

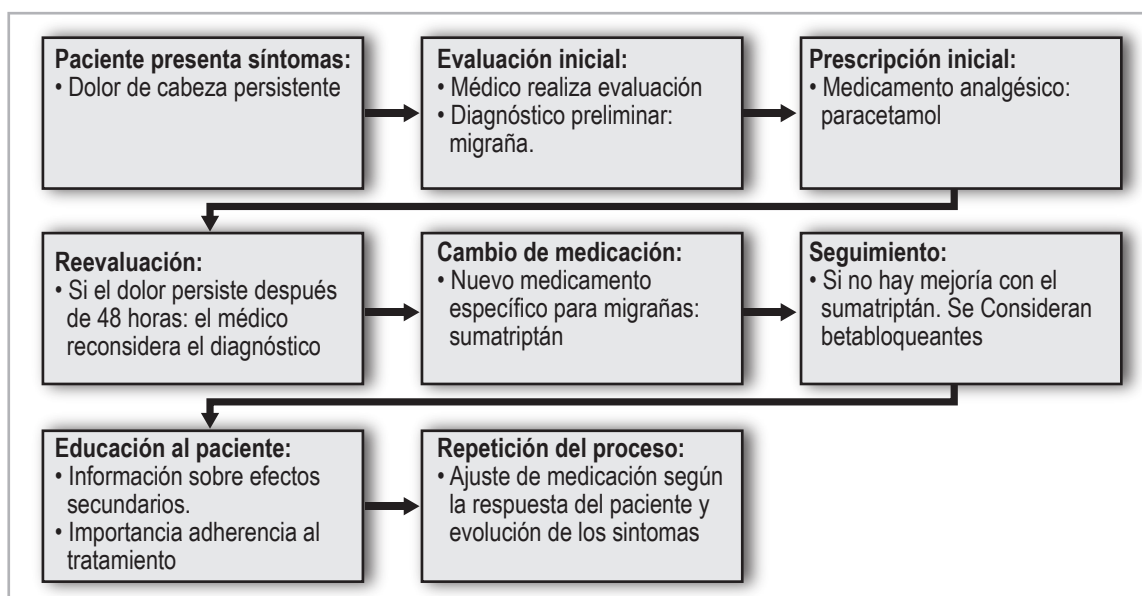


Figura 1. Ejemplo de cascada de prescripción de medicamentos.

Fuente: La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

El Artículo 106.5 del Reglamento 2019/6 menciona sobre el uso de los medicamentos que “Las autovacunas, solo se utilizarán en circunstancias excepcionales en los animales indicados en él, conforme a una prescripción veterinaria y cuando no haya ningún medicamento veterinario inmunológico autorizado para las especies animales de destino y la indicación en cuestión”. De esta manera, la legislación prioriza el bienestar de los animales y su cuidado frente a una postura más legalista y rígida.

Ahora bien, en el Artículo 112 del mismo reglamento señala que el uso de medicamentos al margen de los términos de la autorización de comercialización en el caso de especies animales no productoras de alimentos se dará “cuando en un Estado miembro no existan medicamentos veterinarios autorizados para una indicación relativa a una especie animal no productora de alimentos, en este caso el veterinario responsable, bajo su responsabilidad personal directa y, en particular, para evitar causar un sufrimiento inaceptable, podrá excepcionalmente tratar a los animales enfermos con el siguiente medicamento:

a) Si no existe ninguno de los medicamentos mencionados en las letras a) o b) del presente apartado, un medicamento veterinario de fabricación extemporánea preparado siguiendo la prescripción veterinaria”.

Tanto el Artículo 113, como el 114 del Reglamento 2019/6 mencionan el uso de medicamentos al margen de los términos de la autorización de comercialización en el caso de especies animales terrestres y acuáticas, respectivamente, productoras de alimentos: “d) si no existe ninguno de los medicamentos veterinarios mencionados en las letras a), b) o c) del presente apartado, un

medicamento veterinario de fabricación extemporánea preparado siguiendo la prescripción veterinaria”.

Artículo 114. Uso de medicamentos en el caso de especies acuáticas productoras de alimentos: “d) si no existe ninguno de los medicamentos veterinarios mencionados en las letras a), b) o c) del presente apartado, un medicamento veterinario de fabricación extemporánea preparado siguiendo la prescripción veterinaria”.

A nivel nacional español, los procedimientos necesarios para la aplicación de dichos artículos con relación a estos 3 tipos de medicamentos, en lo referente a su prescripción, elaboración y uso se desarrollan en el nuevo Real Decreto 666/2023, de 18 de julio, por el que se regula la distribución, prescripción, dispensación y uso de medicamentos veterinarios.

Fórmulas magistrales y preparados oficinales destinadas a animales. La elaboración de fórmulas magistrales se llevará a cabo previa prescripción veterinaria y, al igual que los preparados oficinales, de acuerdo con lo establecido en los artículos 42, 43 y 44 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio.

Se dispensarán, acompañados de una etiqueta en la que figuren, al menos en castellano, los siguientes datos: “a) Identificación de la oficina de farmacia, incluyendo nombre del farmacéutico que las prepare y del veterinario prescriptor; b) Número con el que figura en el libro de registro de la oficina de farmacia; c) La mención Fórmula magistral de uso veterinario o Preparado oficial de uso veterinario, según proceda; d) Número de receta; e) Fecha de elaboración; f) Explotación de destino, si es aplicable, e identificación individual o en grupo de los animales; g) Composición cualitativa y cuantitativa en principios activos por dosis o según la forma de administración, para un determinado volumen o peso, utilizando, cuando exista, la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, la Denominación Oficial Española o, en su defecto, la denominación común; h) Número de referencia para la identificación en la producción; incluyendo para los preparados oficinales el número de lote, en su caso; i) Tiempo de espera, aun cuando fuera cero, para los medicamentos veterinarios que deban administrarse a las especies de animales de producción de alimentos; j) Fecha de caducidad; k) Cadena de frío si se requiriese y l) métodos de eliminación del medicamento”.

Se suministrarán al profesional veterinario acompañados de una etiqueta al menos en castellano en la que figuren los datos recogidos en el apartado 2 con excepción de los puntos d) y f).

Autovacunas de uso veterinario. La elaboración de autovacunas de uso veterinario cumplirá los siguientes requisitos: Se realizarán previa prescripción veterinaria en las condiciones establecidas en los artículos 32, 34* y 35 de este real decreto, así como en el artículo 106.5 del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018.

* Las autovacunas sólo se utilizarán en circunstancias excepcionales en los animales indicados en su etiquetado, conforme a una prescripción veterinaria y cuando no haya ningún medicamento veterinario inmunológico autorizado para las especies animales de destino y la indicación en cuestión. En caso necesario se puede requerir la caracterización antigénica de los aislados patógenos para justificar el uso excepcional de la autovacuna, respecto al patógeno específico necesario en la unidad epidemiológica o en la granja a la que está destinada. En el caso de elaboración de autovacunas además cumplirán los siguientes requisitos, en línea con lo establecido en la Farmacopea Europea y en las directrices europeas aplicables a vacunas fabricadas industrialmente: a) El aislamiento, la purificación del antígeno, según proceda, la inactivación y la validación de la inactivación; b) La demostración de la ausencia de agentes extraños; c) Los microorganismos patógenos y antígenos a partir de los cuales se elabore la autovacuna deben haber sido recogidos durante la aparición de un brote de dicha enfermedad en la unidad epidemiológica y siempre que desde entonces se mantengan las mismas circunstancias epidemiológicas, confirmadas por el veterinario a partir del diagnóstico sintomatológico y por el conocimiento epidemiológico de la explotación.

Durante el tiempo de prescripción y uso de la autovacuna debe asegurarse que este uso es necesario en las explotaciones implicadas con base en los resultados laborales, así como al conocimiento epidemiológico de la explotación por parte del veterinario. Cuando la sintomatología clínica siga presente, debe repetirse la toma de muestras por parte del veterinario como mínimo en una de cada dos visitas zoonosanitarias previstas en el Reglamento (UE) 2016/429 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2016, o bianualmente en el caso de que no se haya establecido frecuencia para dicha explotación o esta sea inferior. La elaboración o importación se llevará a cabo por los establecimientos elaboradores de autovacunas autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según el procedimiento que reglamentariamente se determine, y sometidos a inspecciones periódicas por la autoridad competente. Cuando el establecimiento elaborador esté ubicado en otro Estado miembro, éste debe ser autorizado por la autoridad competente de dicho Estado miembro. Además de las condiciones establecidas en los apartados 1 y 2 de este artículo y las letras a), b), c), d), e) y h) del presente apartado, el veterinario prescriptor, deberá conservar pruebas documentales que demuestren el envío de las muestras para la elaboración de la autovacuna al establecimiento elaborador. Los procesos de elaboración y control se llevarán a cabo cumpliendo las directrices de buenas prácticas que se establezcan en el ámbito de la Unión Europea o en el ámbito nacional. Cuando el establecimiento elaborador esté ubicado fuera de la Unión Europea, el importador acreditará que el elaborador cumple con las directrices de buenas prácticas de elaboración de autovacunas de la Unión Europea o un estándar equivalente.

Cada envase de autovacuna dispondrá de una etiqueta con la siguiente información redactada, al menos, en castellano:

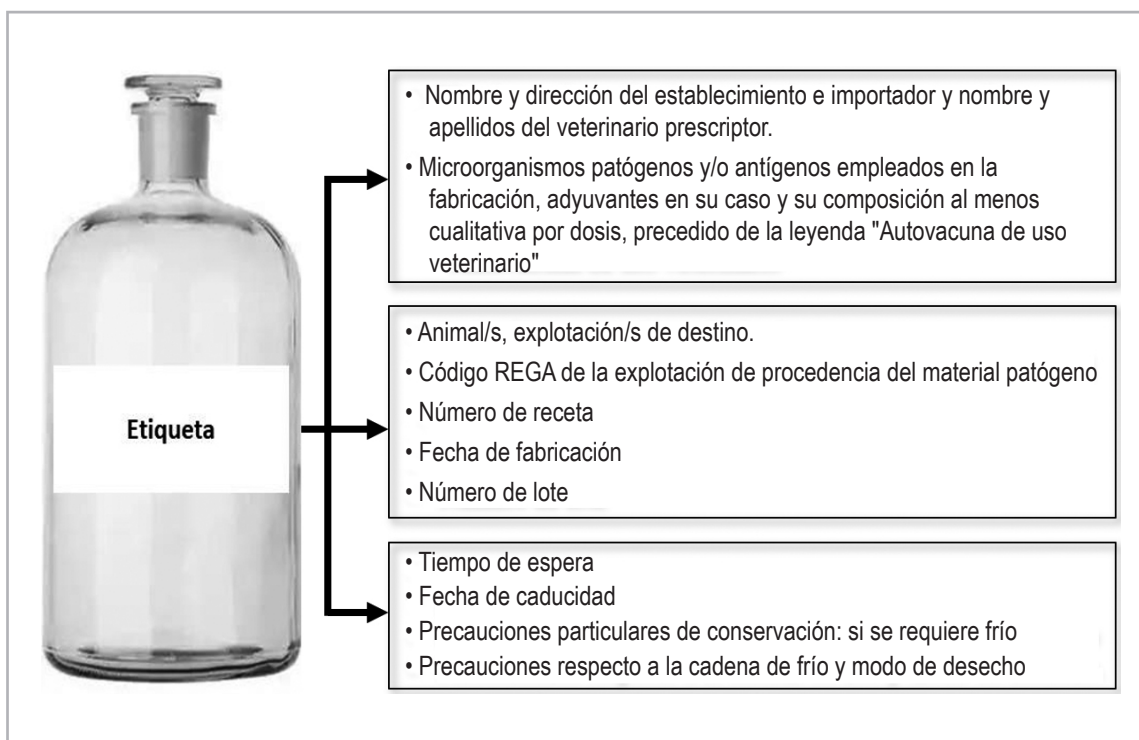


Figura 2. Ejemplo de información detallada en el envase. **Fuente:** elaboración propia

Los establecimientos elaboradores: suministrarán las autovacunas únicamente al veterinario prescriptor, o a la explotación de destino, o al titular o responsable de los animales; notificarán el listado de autovacunas suministradas y la información contenida en el etiquetado de cada lote elaborado recogida en el apartado 5 a las autoridades competentes de la comunidad autónoma en la que esté ubicada la explotación, al menos cuatrimestralmente c) Pondrán a disposición de la autoridad competente, cuando le sea requerida, toda la información necesaria para el control del establecimiento y la verificación de los cumplimientos de los requisitos incluidos en este artículo d) Incluirán en la documentación de transporte de las autovacunas la información requerida en el artículo 11.3 Las comunidades autónomas enviarán, a petición del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, información sobre el uso de autovacunas en su territorio. Los veterinarios y los establecimientos elaboradores de autovacunas que tengan conocimiento de una sospecha de acontecimiento adverso o defecto de calidad deberán comunicarla en un plazo máximo de quince días hábiles a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Ensayos clínicos de medicamentos veterinarios. Según el Reglamento 2019/6 (art.2), se definirá por: "estudio cuyo objetivo es examinar, en condiciones de campo, la seguridad o la eficacia de un medicamento veterinario en condiciones

normales de cría de animales o como parte de prácticas veterinarias normales con el fin de obtener una autorización de comercialización o una modificación de esta”.

La legislación aplicable sobre medicamentos veterinarios en lo referente a la calificación de medicamentos en fase de investigación clínica (MIV) y realización de ensayos clínicos con medicamentos para uso veterinario (ECV) se recoge en el Real Decreto 1157/2021.

De acuerdo con el RD 1157/2021 (art. 2), se interpretará por:

Medicamento en fase de investigación clínica: “el calificado como tal por la AEMPS para ser utilizado en investigación en el marco de un ECV. Se calificará como medicamento en fase de investigación clínica veterinaria (MIV) aquel destinado a la investigación y el desarrollo cuando: a) Los principios activos químicos o biológicos de su composición no estén incluidos como principios activos en medicamentos veterinarios registrados en España; b) Las características solicitadas lo diferencien sustancialmente de los medicamentos autorizados hasta el momento; c) Así lo establezca excepcionalmente la AEMPS respecto de los medicamentos considerados nuevas terapias. No se calificarán como MIV: a) Los medicamentos farmacológicos cuyas sustancias activas estén incluidas en medicamentos veterinarios ya registrados y que no se diferencien sustancialmente de las características autorizadas hasta el momento; b) Los medicamentos biológicos, incluidos los inmunológicos, cuando los principios activos, excipientes y método de fabricación sean iguales a los de medicamentos veterinarios ya registrados en España; c) Los medicamentos considerados nuevas terapias para los cuales la AEMPS así lo establezca DDPS”. DDPS significa “Descripción Detallada del Sistema de Farmacovigilancia”.

La autorización de comercialización de cada medicamento veterinario se emite tras un riguroso proceso de evaluación durante el cual se verifican las garantías de calidad, se evalúa su eficacia y seguridad y se establecen las condiciones de uso en las que se considera que la relación beneficio/riesgo es favorable. El Reglamento 2019/6 (art.2), define la:

Relación beneficio-riesgo: evaluación de los efectos positivos del medicamento veterinario en relación con los siguientes riesgos relacionados con su uso: a) cualquier riesgo relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario respecto a la sanidad animal o la salud humana; b) cualquier riesgo de efectos no deseados en el medio ambiente; c) cualquier riesgo relacionado con el desarrollo de resistencias.

Tras la autorización de un medicamento veterinario se lleva a cabo un seguimiento de este al objeto de determinar si hay algún cambio de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos veterinarios, con vistas a detectar riesgos para la salud pública, la sanidad animal o la protección del medio ambiente. Según el Reglamento 2019/6 (art.2), se entenderá por:

Farmacovigilancia: “la ciencia y las actividades vinculadas a la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de las sospechas de acontecimientos adversos o cualquier otro problema relacionado con un medicamento”.

Las leyes y su jerarquía

El Reglamento (UE) 2019/6, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE, recopila, en un solo texto, la normativa comunitaria sobre medicamentos veterinarios; y tiene como objetivo mejorar el mercado, la fabricación, la importación y la exportación, el suministro, la distribución, la farmacovigilancia, el control y el uso de los medicamentos veterinarios, garantizando al mismo tiempo el más alto nivel de protección de la salud pública, la sanidad animal y el medio ambiente.

Al tratarse de un Reglamento, garantiza que su aplicación se produzca de forma directa, al mismo tiempo y de manera armonizada en toda la Unión.

Con la finalidad de adaptar la normativa nacional a dicho Reglamento, así como complementar aquellos aspectos no regulados por el mismo, se aprobó el Real Decreto 1157/2021, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente, que regula los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial.

Como complemento, y para abordar las cuestiones relativas a los mismos medicamentos veterinarios objeto del ámbito de aplicación del RD 1157/2021 que no se encuentran incluidas en el mismo, recientemente se ha publicado el nuevo Real Decreto 666/2023, de 18 de julio, por el que se regula la distribución, prescripción, dispensación y uso de medicamentos veterinarios. Este real decreto sustituye al Real Decreto 109/1995, por el que se regulan los medicamentos veterinarios, al Real Decreto 544/2016, por el que se regula la venta a distancia al público de medicamentos veterinarios no sujetos a prescripción veterinaria, y al Real Decreto 191/2018, por el que se establece la transmisión electrónica de datos de las prescripciones veterinarias de antibióticos destinados a animales productores de alimentos para consumo humano, y se modifican diversos reales decretos en materia de ganadería, que, en consecuencia, se derogan. De este modo, no sólo se logra adecuar el conjunto de normas reguladoras de los medicamentos veterinarios y asegurar su coherencia, sino que se mejora la accesibilidad al Ordenamiento al reducir el número de disposiciones que disciplinan este objeto, colaborando con el objetivo de mejora regulatoria.

Esta normativa se complementa con el Real Decreto Legislativo 1/2015, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Las definiciones de medicamento veterinario, principio activo, excipiente, ensayo clínico veterinario, relación beneficio/riesgo y farmacovigilancia pueden

encontrarse en el artículo 4 (definiciones) del Reglamento 2019/6. Los términos fórmula magistral, fórmula oficinal y autovacuna quedan definidos en el artículo 2 (ámbito de aplicación) del mismo.

La definición de forma farmacéutica se encuentra en el artículo 2 del Real Decreto Legislativo 1/2015. Por último, la definición de medicamento en fase de investigación clínica veterinaria (MIV) se localiza en el artículo 2 del Real Decreto 1157/2021.

El siguiente esquema refleja la progresión normativa desde las bases comunitarias hasta las disposiciones operativas nacionales, garantizando coherencia regulatoria y aplicación efectiva:

1. Nivel Supremo (UE): Reglamento (UE) 2019/6:

Base jurídica directa para todos los Estados Miembros

Establece requisitos comunes para: Fabricación industrial, farmacovigilancia veterinaria, control de medicamentos y protección ambiental

2. Nivel Nacional Principal: Real Decreto 1157/2021: Adaptación normativa al Reglamento UE Regula específicamente: procesos industriales en fabricación y medicamentos en investigación clínica (MIV). Real Decreto Legislativo 1/2015: Marco general para medicamentos. Define aspectos fundamentales: formas farmacéuticas y garantías de calidad

3. Nivel de Implementación: Real Decreto 666/2023: Actualización operativa. Sustituye 3 normas anteriores: RD 109/1995 (medicamentos veterinarios), RD 544/2016 (venta a distancia) y RD 191/2018 (transmisión electrónica). Nuevos requisitos para: distribución digital, prescripción electrónica y uso racional de antibióticos

Capítulo II

El prospecto y etiquetado de los medicamentos

De acuerdo con el Reglamento 2019/6, sobre medicamentos veterinarios, y el Real Decreto 1157/2021, por el que se regulan los medicamentos fabricados industrialmente, ningún medicamento veterinario fabricado industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial podrá ser puesto en el mercado sin la previa autorización de comercialización otorgada por una autoridad competente (la AEMPS en España) o la Comisión Europea.

El procedimiento de autorización de comercialización tiene por objeto comprobar que el medicamento:

- a) Reúne los requisitos de calidad establecidos.
- b) Es seguro para el animal tratado y para otros animales; para las personas que lo administran o que están en contacto con los animales tratados (usuario) y para el medio ambiente; no supone riesgo para la salud pública con respecto a los residuos en alimentos obtenidos de los animales tratados (consumidor), ni supone riesgo para la salud pública ni la sanidad animal con respecto al desarrollo de resistencia a antimicrobianos o antiparasitarios.
- c) Es eficaz para las indicaciones aprobadas.
- d) Está correctamente identificado y va acompañado de la información precisa para su utilización.

La información que acompaña a un medicamento veterinario es: el resumen de las características del medicamento o ficha técnica, el prospecto y el etiquetado.

Así, la autoridad competente o la EMA, según corresponda, que evalúe la solicitud de autorización de comercialización, elaborará un informe de evaluación (o un dictamen, respectivamente) motivado que contemplará los aspectos de calidad, seguridad y eficacia del medicamento, incluyendo una conclusión sobre la relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario; y que incluirá los siguientes elementos:

- a) El resumen de las características del medicamento.
- b) Información detallada de las condiciones o restricciones que deban imponerse al suministro o al uso seguro y efectivo del medicamento veterinario de que se trate, incluida la clasificación del medicamento veterinario.

c) El texto del etiquetado y el prospecto.

El resumen de las características del medicamento» es el documento dirigido a los profesionales sanitarios, acordado entre la autoridad competente y el titular de la autorización de comercialización del medicamento, que contiene la información científica necesaria sobre cómo utilizar el medicamento de forma segura y eficaz, y las condiciones de seguridad para las que el medicamento veterinario ha sido autorizado.

El «prospecto» es la información escrita dirigida al usuario que acompaña al medicamento; definido por el Reglamento 2019/6 como: el folleto de documentación sobre un medicamento veterinario que contiene información para garantizar su uso seguro y eficaz.

El «etiquetado» del medicamento es definido por el Reglamento 2019/6 como: la información que figura en el acondicionamiento primario o en el embalaje exterior; entendiéndose por:

«Acondicionamiento *primario*»: envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentra en contacto directo con el medicamento.

«Embalaje *exterior*»: embalaje dentro del cual se encuentra el acondicionamiento primario.

De acuerdo con el Reglamento 2019/6, el resumen de las características del medicamento y la información en el etiquetado y en el prospecto figurará en una o varias lenguas oficiales del Estado miembro en el que se comercialice el medicamento veterinario, salvo que el Estado miembro lo determine de otro modo. El medicamento veterinario podrá ir etiquetado en varias lenguas. Basándose en esto, el Real Decreto 1157/2021 dispone que los textos se presentarán, al menos, en castellano.

El Reglamento 2019/6 establece el contenido del resumen de las características del medicamento (*Art. 35*), del prospecto (*Art. 14 al 16*) y del etiquetado (*Art. 10 a 13*).

Además, con el objetivo de armonizar y asegurar la consistencia, exactitud y claridad lingüística, de la información que se recoge en el resumen de las características del medicamento, el etiquetado y el prospecto, la EMA, a través del Grupo de Trabajo de Revisión de Calidad de Documentos (*“Working Group on Quality Review of Documents”* - QRD), ha desarrollado y actualizado las plantillas para la elaboración del resumen de las características del medicamento, el etiquetado y el prospecto.

El grupo QRD es el grupo de trabajo de la EMA compuesto por representantes de todos los países de la UE, encargado de orientar sobre los aspectos lingüísticos de la información del medicamento a solicitantes y a los comités científicos de la EMA.

Estas plantillas han sido acordadas entre el Grupo QRD, el CVMP y el CMDv; y estarán disponibles en todos los idiomas de la UE.

Resumen de las características del medicamento

El resumen de las características del medicamento contendrá la siguiente información, en el orden que se indica a continuación: se ha incluido en este artículo la información correspondiente de la plantilla QRD, por eso puede ser algo distinto al artículo 35 original:

1. La denominación del medicamento veterinario, seguida de su concentración y su forma farmacéutica, y, en su caso, una lista de las denominaciones del medicamento veterinario, como se haya autorizado en distintos EEMM.
2. La composición cualitativa y cuantitativa del principio/s activo/s y la composición cualitativa de los excipientes y otros componentes, indicando sus denominaciones comunes o descripciones químicas y su composición cuantitativa, en caso de que dicha información sea esencial para una buena administración del medicamento.
3. Información clínica:
 - a) Especies de destino.
 - b) Indicaciones de uso para cada una de las especies de destino.
 - c) Contraindicaciones.
 - d) Advertencias especiales.
 - e) Precauciones especiales de uso, incluidas las precauciones especiales para una utilización segura en las especies de destino, las precauciones especiales que deba tomar la persona que administre el medicamento a los animales y las precauciones especiales para la protección del medio ambiente.
 - f) Frecuencia y gravedad de los acontecimientos adversos.
 - g) Uso durante la gestación, lactancia o puesta.
 - h) Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.
 - i) Vía de administración y dosificación.
 - j) Síntomas de sobredosis, así como, cuando corresponda, procedimientos de urgencia y antídotos para tales casos.
 - k) Restricciones especiales de uso y condiciones especiales de uso, incluidas las restricciones del uso de antimicrobianos y medicamentos veterinarios antiparasitarios con el fin de limitar el riesgo de resistencias.
 - l) Tiempos de espera, cuando sean de aplicación, aunque sean iguales a cero.

4. Información farmacológica / inmunológica:

- a) Código Anatómico Terapéutico Químico Veterinario «código ATC-VET».
- b) Farmacodinámica (no aplicable para inmunológicos).
- c) Farmacocinética (no aplicable para inmunológicos).

5. Datos farmacéuticos:

- a) Principales incompatibilidades.
- b) Período de validez, en su caso tras la reconstitución del medicamento o cuando se abra por primera vez el acondicionamiento primario.
- c) Precauciones especiales de almacenamiento.
- d) Naturaleza y composición del acondicionamiento primario.
- e) Precauciones especiales para la eliminación de medicamentos veterinarios no utilizados o residuos de materiales derivados del uso de tales productos. Obligación de utilizar los sistemas de retirada de medicamentos veterinarios para eliminar los medicamentos veterinarios no utilizados o los residuos derivados de su uso y, en su caso, de las precauciones adicionales para la eliminación de residuos peligrosos de medicamentos veterinarios no utilizados o de residuos derivados de su uso.
- f) La información sobre los sistemas de recogida nacionales aplicables al medicamento veterinario de que se trate.

6. El nombre del titular de la autorización de comercialización.

7. El número/s de autorización de comercialización.

8. La fecha de la primera autorización de comercialización.

9. La fecha de la última revisión del resumen de las características del medicamento.

En el caso de los medicamentos veterinarios autorizados mediante artículo 23 (mercados limitados) o 25 (circunstancias excepcionales), deberá figurar la indicación: «Autorización de comercialización concedida para un mercado limitado / en circunstancias excepcionales y evaluación basada por consiguiente en requisitos de documentación adaptados».

10. la clasificación del medicamento veterinario (sujeto o no sujeto a prescripción).

En el caso de medicamentos veterinarios genéricos, podrán omitirse las partes del resumen de las características del medicamento veterinario de referencia relativas a indicaciones o formas farmacéuticas que estén protegidas por el Derecho de patentes en un Estado miembro en el momento de la introducción en el mercado del medicamento veterinario genérico.

Con relación a las GARANTÍAS DE INFORMACIÓN para el uso racional del medicamento:

Las garantías de identificación principalmente se refieren al «etiquetado» del medicamento, definido por el Reglamento 2019/6 como: la información que figura en el acondicionamiento primario o en el embalaje exterior; entendiéndose por:

«Acondicionamiento *primario*»: envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentra en contacto directo con el medicamento.

«Embalaje *exterior*»: embalaje dentro del cual se encuentra el acondicionamiento primario.

Por su parte, las garantías de información principalmente se refieren al «prospecto», definido por el Reglamento 2019/6 como: el folleto de documentación sobre un medicamento veterinario que contiene información para garantizar su uso seguro y eficaz.

El Real Decreto 1157/2021 dedica su capítulo III a las Garantías de identificación e información de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.

Establece una serie de disposiciones generales:

- a) El etiquetado y el prospecto del medicamento serán conformes a la información del resumen de características del medicamento.
- b) El etiquetado y el prospecto garantizarán la inequívoca identificación del medicamento, proporcionando la información necesaria para su correcta administración y uso. Esta garantía de identificación e información debe mantenerse en el caso de que se autorice un formato para su dispensación de forma fraccionada.
- c) El etiquetado y el prospecto, en su diseño y contenido, facilitarán la adecuada comprensión y conocimiento del medicamento.
- d) Los textos y demás características del etiquetado y del prospecto forman parte de la autorización de comercialización o del registro del medicamento. Cuando proceda su modificación, esta se realizará de acuerdo con el procedimiento establecido para cada tipo de modificación.
- e) Los textos se presentarán, al menos, en castellano.

Prospecto

El prospecto es la información escrita que acompaña al medicamento dirigido al usuario. Por ello, el prospecto deberá ser legible y claro, asegurando su comprensión y reduciendo al mínimo los términos de naturaleza técnica (en un lenguaje al alcance del público en general).

En el prospecto, en la declaración de la composición del medicamento, se incluirán los excipientes de declaración obligatoria cuyo conocimiento resulte necesario para una correcta administración y uso del medicamento.

El titular de la autorización de comercialización o del registro garantizará que, en el caso de animales de compañía, el prospecto esté disponible en formatos apropiados para las personas invidentes o con visión parcial.

Cada ejemplar de medicamento llevará un prospecto en soporte de papel, salvo que toda la información se incluya en el etiquetado del embalaje exterior o en el acondicionamiento primario. La AEMPS podrá autorizar la sustitución del prospecto en soporte papel por un prospecto electrónico.

Como norma general, el prospecto solo contendrá la información concerniente al medicamento al que se refiera. No obstante, la AEMPS podrá autorizar, en determinadas circunstancias, que se incluya información relativa a distintas dosis y formas farmacéuticas disponibles de un mismo medicamento. El prospecto deberá contener la información detallada en los artículos 14, 15 y 16 del

Reglamento 2019/6 aplicable en cada caso.

Dicho prospecto contendrá, como mínimo, la siguiente información:

1. La denominación del medicamento veterinario, seguida de su concentración y su forma farmacéutica.
2. La composición cualitativa y cuantitativa del principio/s activo/s y de los excipientes y otros componentes.
3. Las especies de destino.
4. Las indicaciones de uso.
5. Las contraindicaciones.
6. La información esencial para las protecciones de la seguridad o de la salud, incluidas las precauciones especiales relativas al uso y otras advertencias.
7. Los acontecimientos adversos.
8. La posología para cada especie, el modo y la vía de administración.
9. Recomendaciones para una administración correcta, en caso necesario.
10. Los tiempos de espera, cuando sean de aplicación, aunque sean iguales a cero.

11. Las precauciones especiales de conservación, en su caso.
12. Precauciones especiales para la eliminación de medicamentos veterinarios no utilizados o residuos de materiales derivados del uso de tales productos. La información sobre los sistemas de recogida aplicables al medicamento veterinario de que se trate.
13. La clasificación del medicamento veterinario contemplada sujetos / no sujetos a prescripción veterinaria.
14. El número de la autorización de comercialización.
15. La fecha de la última revisión del prospecto.
16. El nombre o la razón social y la dirección permanente o el domicilio social del titular de la autorización de comercialización y del fabricante y, en su caso, del representante del titular de la autorización de comercialización; los datos de contacto del titular de la autorización de comercialización o de su representante, según corresponda, para informar sobre sospechas de acontecimientos adversos.
17. Otra información.

El prospecto podrá llevar información adicional relativa a la distribución, la posesión o cualquier precaución necesaria de conformidad con la autorización de comercialización, siempre que dicha información no tenga carácter publicitario. Dicha información adicional figurará en el prospecto claramente separada de la información contemplada en el párrafo anterior.

No obstante, la información exigida podrá, alternativamente, facilitarse en el embalaje del medicamento veterinario.

El Reglamento también dedica un artículo a los requisitos que debe cumplir el prospecto de los medicamentos veterinarios homeopáticos registrado, ver figura 3. El registro simplificado es un procedimiento contemplado en el Reglamento y desarrollado por cada autoridad competente nacional para registrar (en lugar de autorizar) medicamentos veterinarios homeopáticos que cumplan con determinadas características.

Prospecto de los medicamentos veterinarios homeopáticos registrados (Art.16)

No obstante, el prospecto de los medicamentos veterinarios homeopáticos registrados contendrá como mínimo la siguiente información:

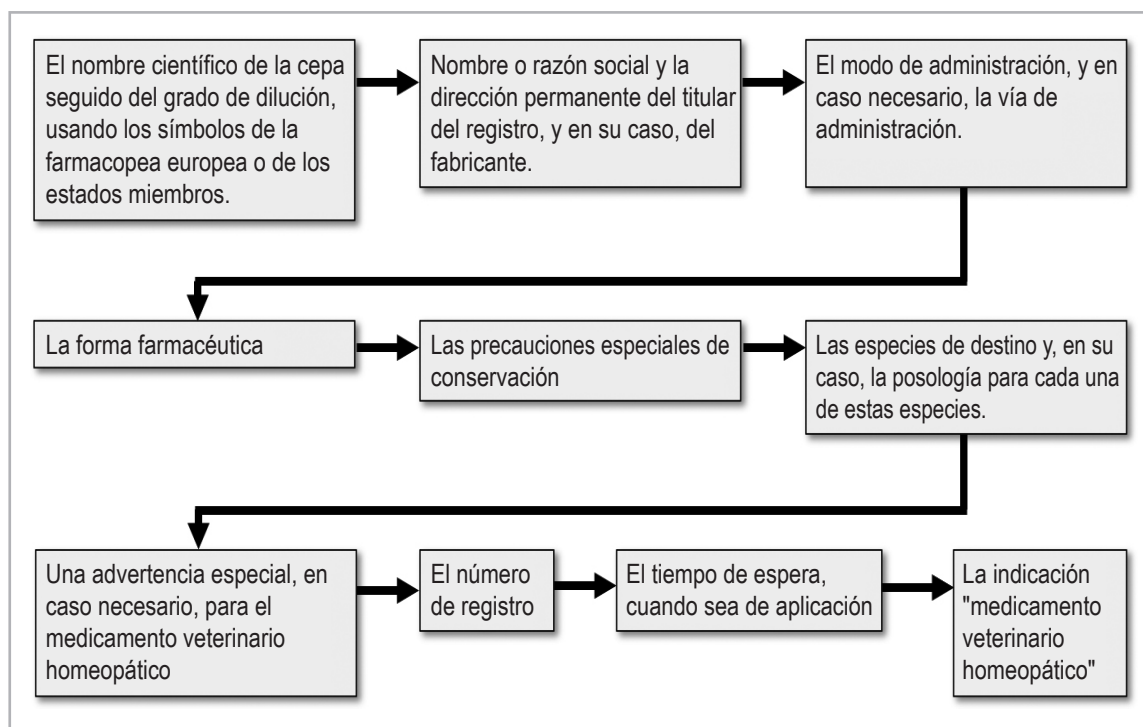


Figura 3. Información esencial sobre medicamentos veterinarios homeopáticos registrados. **Fuente:** La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Etiquetado

Los datos que consten en el etiquetado estarán expresados en caracteres fácilmente legibles, claramente comprensibles e indelebles. Estos datos no inducirán a error sobre la naturaleza del medicamento ni sobre sus propiedades terapéuticas, para garantizar su correcto uso o administración. A fin de garantizar el acceso a la información de las personas invidentes o con discapacidad visual, en el embalaje exterior o, en su defecto, en el etiquetado de los envases de los medicamentos destinados a animales de compañía, podrán figurar impreso en alfabeto braille los datos necesarios para la correcta identificación.

Entre las garantías de autenticidad y trazabilidad del etiquetado, se contempla que la AEMPS podrá autorizar que en el embalaje exterior se añada un código de identificación que podrá sustituir al número de autorización de comercialización.



Fig. 4. Ejemplo de medicamento veterinario perfectamente etiquetado. La etiqueta del medicamento debe reproducir la información de la caja por si esta se pierde o se descarta. **Fuente:** Syva

El etiquetado del medicamento, ver figura 4, deberá incluir la información detallada en los artículos 10 a 13 del Reglamento 2019/6:

(Art. 10). *Etiquetado del acondicionamiento primario:*

El acondicionamiento primario de un medicamento veterinario contendrá la siguiente información (y no otra): se ha incluido en este artículo la información correspondiente de la plantilla QRD, por eso puede ser algo distinto al artículo 10 original:

1. La denominación del medicamento veterinario, seguida de su concentración y su forma farmacéutica.
2. La mención de los principios activos expresados cualitativa y cuantitativamente por unidad o, según la forma de administración, para un determinado volumen o peso, utilizando sus denominaciones comunes.
3. Las especies de destino.
4. La vía/s de administración.
5. El tiempo de espera, cuando sea de aplicación, aunque sea igual a cero.
6. La fecha de caducidad en formato «mm/aaaa», precedida de la abreviatura «Exp.».

7. Las precauciones especiales de conservación, en su caso.
8. El nombre, la razón social o el logotipo del titular de la autorización de comercialización.
9. El número de lote, precedido de la palabra «Lot».

Esta información figurará en caracteres fácilmente legibles y claramente comprensibles o en abreviaturas o pictogramas comunes a toda la Unión. La Comisión, mediante actos de ejecución, establecerá normas uniformes sobre el código de identificación y adoptará una lista de las abreviaturas y los pictogramas comunes a toda la Unión.

No obstante, un Estado miembro podrá decidir que, en el acondicionamiento primario de un medicamento veterinario comercializado en su territorio, se añada un código de identificación a la información exigida.

(Art. 12). *Etiquetado de unidades pequeñas de acondicionamiento primario*

No obstante, lo dispuesto en el artículo 10, las unidades de envase primario que sean demasiado pequeñas para incluir de forma legible la información indicada en dicho artículo contendrá la siguiente información (y no otra):

1. La denominación del medicamento veterinario.
2. Los datos cuantitativos de los principios activos.
3. El número de lote, precedido de la palabra «Lot».
4. La fecha de caducidad en formato «mm/aaaa», precedida de la abreviatura «Exp.».

Las unidades de acondicionamiento primario tendrán un embalaje exterior que contenga la información exigida en el artículo 11.

(Art. 11). *Etiquetado del embalaje exterior*

El embalaje exterior de un medicamento veterinario contendrá la información que figura más abajo (y no otra):

1. La denominación del medicamento veterinario, seguida de su concentración y su forma farmacéutica.
2. La mención de los principios activos expresados cualitativa y cuantitativamente por unidad o, según la forma de administración, para un determinado volumen o peso, utilizando sus denominaciones comunes.

3. El contenido en peso, volumen o número de unidades de acondicionamiento primario del medicamento veterinario.
4. Las especies de destino.
5. Las indicaciones (solo si se trata de medicamentos veterinarios no sujetos a prescripción veterinaria).
6. La vía/s de administración.
7. El tiempo de espera, cuando sea de aplicación, aunque sea igual a cero.
8. La fecha de caducidad en formato «mm/aaaa», precedida de la abreviatura «Exp.».
9. Las precauciones especiales de conservación, en su caso.
10. Una recomendación de que se lea el prospecto.
11. Una advertencia de que el medicamento veterinario es únicamente «para el tratamiento de animales».
12. Una advertencia de que el medicamento veterinario debe mantenerse fuera de la vista y del alcance de los niños.
13. El nombre, la razón social o el logotipo del titular de la autorización de comercialización.
14. El número de la autorización de comercialización.
15. El número de lote, precedido de la palabra «Lot».

Se trata de medicamentos veterinarios homeopáticos, la indicación «medicamento veterinario homeopático».

Un Estado miembro podrá decidir que, en el embalaje exterior de un medicamento veterinario comercializado en su territorio, se añada un código de identificación a la información exigida. Dicho código podrá utilizarse para sustituir al número de la autorización de comercialización contemplado en la letra h.

La información indicada figurará en caracteres fácilmente legibles y claramente comprensibles o en abreviaturas o pictogramas comunes a toda la Unión. La Comisión, mediante actos de ejecución, establecerá normas uniformes sobre el código de identificación y adoptará una lista de las abreviaturas y los pictogramas comunes a toda la Unión.

En caso de ausencia de embalaje exterior, toda la información indicada figurará en el acondicionamiento primario.

No obstante, los Estados miembros podrán, dentro de su territorio, y a petición del solicitante, permitir que el solicitante incluya en el acondicionamiento primario o en el embalaje exterior de un medicamento veterinario información adicional de

utilidad que sea compatible con el resumen de las características del medicamento y que no sea publicidad de un medicamento veterinario.

De acuerdo con el Art. 33 del RD 1157/2021, en el etiquetado de los gases medicinales, además de lo indicado en el punto anterior, deberán constar los siguientes datos:

- a) Logotipo o símbolo identificador de los gases medicinales.
- b) Especificaciones técnicas que deben cumplir.
- c) Precauciones de suministro y transporte.
- d) Otra información adicional de utilidad a solicitud de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Para concluir, hay que destacar la importancia de que el medicamento veterinario vaya acompañado de la información precisa para su utilización, de forma que se garantice su uso seguro y eficaz. En este sentido, cabe resaltar la labor de la AEMPS, como agencia estatal adscrita al Ministerio de Sanidad, de garantizar, desde la perspectiva de servicio público, la correcta información de los medicamentos veterinarios, en interés de la protección y promoción de la salud de las personas, de la sanidad animal y del medio ambiente.

Capítulo III

¿Cómo se supervisan los medicamentos veterinarios en España?

El Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE, entró en aplicación en enero del 2022. Este regula, a nivel de la UE, la introducción en el mercado, la fabricación, la importación, la exportación, el suministro, la distribución, la farmacovigilancia y el control y uso de estos medicamentos.

Este nuevo marco legislativo ha introducido importantes cambios en materia de farmacovigilancia, entre los que destacan:

- Busca centrarse en los riesgos y disminuir la carga administrativa para los Titulares de las Autorizaciones de Comercialización (TAC) y para las Autoridades competentes.
- Se basa en el Proceso de Gestión de Señales (PGS).
- Modifica los ritmos de notificación de sospechas de acontecimientos adversos (SAA).
- Elimina de los informes periódicos de seguridad (IPS).
- Adopción de las Buenas Prácticas de farmacovigilancia (VGVP).
- Adopción del Archivo Maestro del Sistema de FV (AMSF) en sustitución de la DDPS.
- Se intensificarán las Inspecciones de farmacovigilancia.

Dados los relevantes cambios implementados en esta materia a través del Reglamento 2019/6, ha sido necesario el desarrollo de normativa que lo complementa. En este sentido, cabe destacar el Reglamento de Ejecución (UE) 2021/1281 de la Comisión de 2 de agosto de 2021 por el que se establecen disposiciones de aplicación del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a las buenas prácticas de farmacovigilancia y al formato, el contenido y el resumen del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia para medicamentos veterinarios.

A nivel europeo, además, se han desarrollado una serie de guías de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Veterinaria (VGVP) que actualmente constan de 5 módulos y 1 anexo, en las cuales se detalla aún más diversos aspectos de esta materia:

- Recogida y registro de sospechas de acontecimientos adversos.
- Gestión de señales.
- Sistemas de farmacovigilancia, su sistema de gestión de la calidad y los archivos maestros del sistema de farmacovigilancia.
- Comunicación de farmacovigilancia veterinaria.
- Controles e Inspecciones de farmacovigilancia.
- Anexo: Glosario.

A nivel nacional, el Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente complementa las disposiciones legislativas europeas y actualiza el sistema español de farmacovigilancia.

Cabe destacar también el Real Decreto Legislativo 1 /2015 de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Actualmente, hay un proyecto de modificación del mismo principalmente sobre disposiciones relativas a los medicamentos veterinarios.

Por último, mencionar el recientemente aprobado documento del Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios (3 de noviembre del 2022) sobre las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios.

El Reglamento 2019/6 define el concepto de «farmacovigilancia» como la ciencia y las actividades vinculadas a la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de las sospechas de acontecimientos adversos o cualquier otro problema relacionado con un medicamento.

La farmacovigilancia veterinaria tiene por objeto la identificación, cuantificación, evaluación, prevención y minimización de los riesgos para la salud pública, la sanidad animal y el medio ambiente derivados del uso de los medicamentos veterinarios una vez comercializados. Por lo tanto, está orientada inevitablemente a la toma de decisiones que permitan mantener en el mercado medicamentos veterinarios con una relación beneficio- riesgo positiva, o bien de suspender su comercialización y uso cuando esto no sea posible.

La farmacovigilancia consiste, por tanto, en realizar un seguimiento continuo de la seguridad y eficacia de los medicamentos veterinarios durante la comercialización

en las diferentes condiciones de uso reales, situación que es imposible abordar en las fases previas al registro.

Organización de la farmacovigilancia veterinaria en España

El Real Decreto Legislativo 1/2015, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, regula los procedimientos necesarios para que en España se comercialicen MV de calidad, eficaces y seguros, correctamente identificados y con la información apropiada.

La intervención pública supone la autorización sanitaria y registro previos a su comercialización, así como su control postautorización. El Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente, actualiza los procedimientos de registro y la FV de los MV en España armonizados en el ámbito europeo.

Dados los cambios en materia de farmacovigilancia establecidos a nivel europeo mediante el Reglamento 2019/6 ya mencionados; el reciente Real Decreto 1157/2021 actualiza la definición del Sistema *Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios*, así como las obligaciones y funciones de los agentes intervinientes.

Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios

El Real Decreto 1157/2021 define al SEFV-VET como el sistema que tiene por objeto la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos veterinarios, el seguimiento de los posibles acontecimientos adversos de estos en los animales, las personas o el medio ambiente, así como su presunta falta de eficacia, la detección de tiempos de espera inadecuados y las reacciones adversas en animales a medicamentos de uso humano.

RD1157/2021 Art.34 El SEFV-VET reunirá la información pertinente para la supervisión de estos medicamentos y evaluará científicamente las sospechas de:

- Reacciones adversas en animales y en personas.
- Falta de eficacia.
- Problemas medioambientales.
- Tiempos de espera inadecuados.
- Transmisión de agentes infecciosos con los medicamentos veterinarios, sean en uso contemplado o no en el resumen de características del medicamento.

- Además, se evaluará las sospechas de reacciones adversas en animales a medicamentos de uso humano.

La evaluación tendrá en cuenta los datos disponibles de venta, prescripción y uso de los medicamentos; y se hará conforme a las orientaciones que se establezcan en la Unión Europea.

Para armonizar la recogida y gestión de la información, la AEMPS podrá:

- a. Establecer requisitos específicos a los veterinarios y a otros profesionales sanitarios.
- b. Elaborar orientaciones específicas dirigidas a los titulares de las autorizaciones de comercialización o del registro sobre la recogida de datos, su verificación y la presentación de informes.

De acuerdo con el documento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del SEFV-VET, este tiene como objetivo recoger, evaluar y registrar las sospechas de acontecimientos adversos (SAA) a MV notificadas por profesionales sanitarios, ganaderos, propietarios de animales, TAC o particulares, y tratar de identificar de forma precoz posibles riesgos asociados con el uso de los MV. (En base al Real Decreto 1157/2021 y al Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia Estatal “Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios” y se aprueba su Estatuto).

RD1157/2021 Art.36: Además de la definición del Sistema Español de FV, el Real Decreto establece los Agentes intervinientes del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios

El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios está integrado por:

- a) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- b) Las comunidades autónomas.
- c) Los profesionales sanitarios.

Además, el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios, como órgano colegiado integrado por representantes de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación y de las comunidades autónomas, actuará de coordinador, unificando los criterios de funcionamiento y evaluando las señales detectadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.

Obligaciones y funciones de los distintos agentes del sistema

Este mismo Real Decreto 1157/2021 regula también las obligaciones y funciones de los Agentes del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.

Funciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Según el Real Decreto 1157/2021 Art.37:

- a. Planificar, coordinar, evaluar y desarrollar el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, así como las tareas de su Comité Técnico, conforme a las «Buenas prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios» que elabore dicho Comité Técnico y publique la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- b. Participar, junto con la Agencia Europea de Medicamentos, la Comisión Europea y el resto de los estados miembros, en el mantenimiento de una red informática para intercambiar información sobre farmacovigilancia de los medicamentos.
- c. Adoptar las medidas adecuadas para alentar la notificación de las sospechas de acontecimientos adversos a medicamentos veterinarios y cualquier acontecimiento adverso en un animal a un medicamento de uso humano.
- d. Desarrollar y gestionar la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, que posibilite el acceso de forma electrónica a la información recogida en él, asegurando en todo momento su disponibilidad y actualización, vigilando su seguridad y garantizando la confidencialidad de los datos y su integridad durante los procesos de transferencias de datos.
- e. Actuar como interlocutor del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios con los titulares de autorizaciones de comercialización o registro de medicamentos, profesionales sanitarios, propietarios de los animales y ganaderos.
- f. Transmitir a la base de datos de farmacovigilancia europea inmediatamente, y en cualquier caso dentro de los 30 días siguientes a su recepción, las notificaciones de sospechas de acontecimientos adversos que se hayan producido en España.
- g. Instruir los procedimientos derivados de las infracciones relacionadas con la farmacovigilancia de los medicamentos cuando corresponda a la Administración General del Estado.

- h. Realizar estudios farmacoepizootiológicos y otras investigaciones para evaluar los perfiles de eficacia y seguridad de los medicamentos.
- i. Poner en marcha las estrategias necesarias para prevenir, en lo posible, los riesgos asociados a la utilización de medicamentos en el contexto de las funciones atribuidas al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.
- j. Gestionar los fondos destinados a las actividades de farmacovigilancia veterinaria, al funcionamiento de las redes de comunicación y a la supervisión del mercado que sea de su competencia, que estarán bajo su control permanente con el fin de garantizar su independencia.
- k. Establecer los instrumentos necesarios para informar a los facultativos de los riesgos relevantes asociados al uso de los medicamentos.
- l. Las previstas en esta materia por el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre.
- m. Cualquier otra función que pueda resultar necesaria en el ámbito de la farmacovigilancia veterinaria y que deba ser ejercida por la AEMPS.

El Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios, es el órgano colegiado de la AEMPS que tiene por objetivo unificar los criterios de funcionamiento y evaluar las señales a medicamentos veterinarios detectadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios.

Los informes emitidos por el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios serán preceptivos en los supuestos en que así se establezca, pero en ningún caso tendrán carácter vinculante.

Las funciones y la composición del comité se establecen en el artículo 24 del Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto (BOE núm 229, de 23 de septiembre).

Este Comité tiene las siguientes funciones:

1. Evaluar las señales correspondientes a medicamentos veterinarios detectadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios, garantizando el mantenimiento de idénticos criterios de codificación y de evaluación de acuerdo con las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios, y aquellas otras regulaciones que vaya desarrollando y aprobando el propio Comité.
2. Coordinar las actividades de las distintas administraciones intervinientes en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios.

3. Someter a la Agencia las propuestas relacionadas con los efectos adversos de los Medicamentos de Uso Veterinario.
4. Informar al Departamento de Medicamentos Veterinarios sobre las actividades en materia de farmacovigilancia veterinaria de las comunidades autónomas.
5. Velar por que las administraciones intervinientes en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios adopten las recomendaciones nacionales e internacionales que se dicten sobre farmacovigilancia veterinaria.
6. Elaborar y aprobar las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios, así como todas aquellas actuaciones que se estimen necesarias para el funcionamiento del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios.
7. Facilitar y promover los trabajos de difusión del programa de notificación espontánea de reacciones adversas con Medicamentos Veterinarios, con el fin de armonizar y aumentar los niveles de participación de los profesionales sanitarios.

Por su parte, el Comité de Seguridad de Medicamentos Veterinarios es el órgano colegiado de la AEMPS para el asesoramiento técnico y científico en materia de seguridad de los medicamentos veterinarios.

Los informes emitidos por el Comité de Seguridad de Medicamentos Veterinarios serán preceptivos en los supuestos en que así se establezca, pero en ningún caso tendrán carácter vinculante.

Las funciones y la composición del comité se establecen en el artículo 21 por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto (BOE núm 229, de 23 de septiembre).

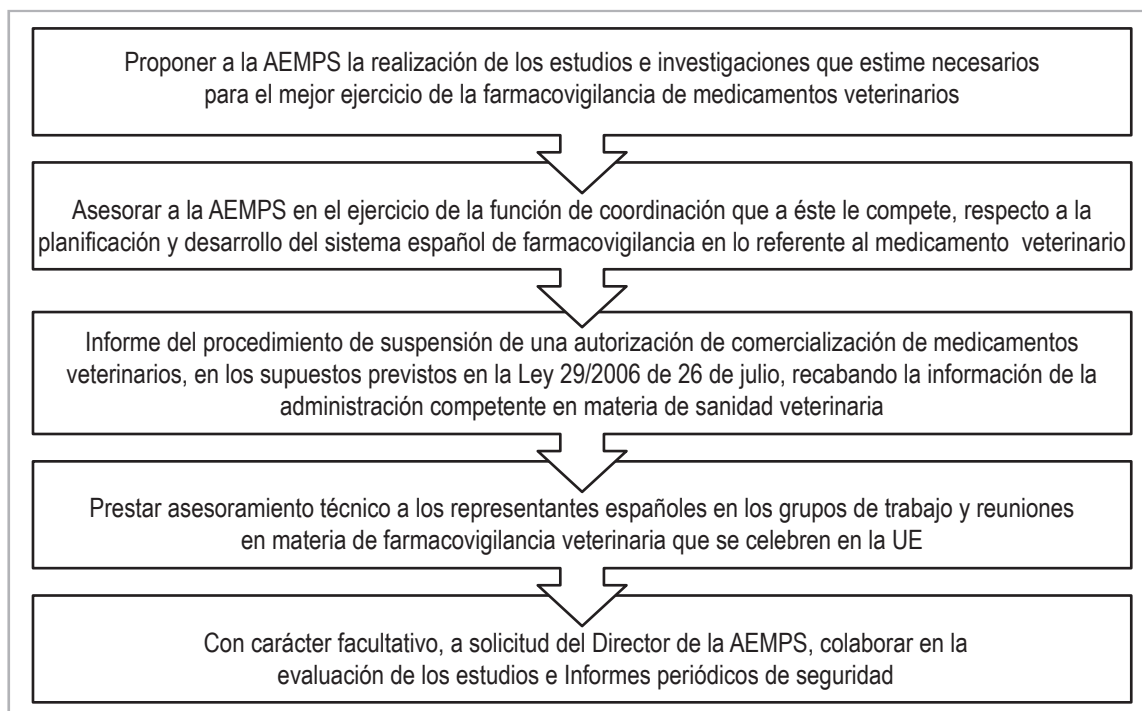


Figura 5. Detalle sobre los procedimientos de la AEMPS en la Farmacovigilancia veterinaria. **Fuente:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Además, El Ministerio de Agricultura, Pesca y alimentación (MAPA), través de la Subdirección general de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad, forma parte del CTSEF- VET, representando los intereses de su Departamento Ministerial en el SEFV-VET. Igualmente, forma parte del CSMV.

Participación de las comunidades autónomas en el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios. RD1157/2021 Art.38.

A los órganos competentes de las comunidades autónomas les corresponde las siguientes funciones:

- Colaborar con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en la promoción en su ámbito territorial de los programas de notificación de sospechas de acontecimientos adversos, de acuerdo con los criterios que se establezcan por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- Registrar en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, en el plazo máximo de 20 días desde su recepción, todas las notificaciones de sospechas de acontecimientos adversos de las que hubieran tenido conocimiento.
- Colaborar en las actividades relativas a farmacovigilancia veterinaria que se les requiera.

De acuerdo con el anteriormente citado documento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del SEFV- VET, las CCAA comparten con la AEMPS determinadas tareas de FV, al igual que las de control de MV.

A las unidades respectivas que en cada Comunidad Autónoma se responsabilizan de la FV les corresponden las siguientes funciones (además de las establecidas por el RD):

1. Asegurar los medios necesarios para desarrollar y cumplir sus tareas de FV.
2. Tomar las medidas necesarias en situaciones en las que exista o se sospeche razonablemente la existencia de un riesgo inminente y grave para la salud pública. Según el Real Decreto Legislativo 1/2015, se podrán adoptar las siguientes medidas: la puesta en cuarentena, la retirada del mercado y la prohibición de administración de MV, fórmulas magistrales, preparados oficiales y autovacunas, y la suspensión de la elaboración, prescripción, dispensación y suministro de productos en fase de investigación clínica.
3. En los supuestos anteriores, la autoridad sanitaria de la CA que adoptó la medida cautelar informará inmediatamente al DMV.
4. Difundir las medidas reguladoras por motivos de eficacia o seguridad de los MV tomadas por la AEMPS. Para este fin, utilizarán los medios adecuados disponibles en cada CA para distribuir la información en su ámbito territorial.
5. Colaborar con la AEMPS en la promoción de la FV y en cuantas acciones se estimen necesarias con motivo de problemas de seguridad y eficacia de los MV.
6. Colaborar con la AEMPS en la realización de las inspecciones de FV a los TAC.
7. Instruir los procedimientos sancionadores en materia de FV que le competan y, en su caso, imponer las sanciones correspondientes, conforme al Real Decreto Legislativo 1/2015.
8. Distribuir las TV a los profesionales sanitarios de su demarcación geográfica.
9. Registrar en VIGIA-VET en un plazo máximo de 20 días, toda SAA que reciban de profesionales sanitarios, ganaderos, propietarios de animales o particulares.
10. Guardar la confidencialidad de los datos personales.
11. Archivar y custodiar de forma segura todas las notificaciones de SAA recibidas.

12. Respetar las normas y procedimientos establecidos en el SEFV-VET.
13. Promover la FV en su territorio.
13. Participar activamente en las reuniones del CTSEF-VET.
14. Establecer un sistema de garantía de calidad interno que asegure el cumplimiento de las BPFV- VET.

Obligaciones de los profesionales sanitarios. RD1157/2021 Art.39.

Los veterinarios, médicos, farmacéuticos y demás profesionales sanitarios tienen las siguientes obligaciones:

- a. Colaborar en el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.
- b. Cooperar con los técnicos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, proporcionando la información necesaria que estos les soliciten para ampliar o completar la información sobre el acontecimiento adverso.
- c. Colaborar con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en calidad de expertos, en la evaluación de los problemas de eficacia y seguridad de los medicamentos.
- d. Notificar toda sospecha de acontecimiento adverso, conforme se define en el Reglamento (UE) 2019/6, de la que tengan conocimiento y enviarla lo más rápidamente posible, y en todo caso, en un plazo máximo de 15 días a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o al titular de la autorización de comercialización o del registro del medicamento.
- e. Conservar, durante al menos 5 años, la documentación clínica de las sospechas de acontecimientos adversos a medicamentos, con el fin de completar o realizar el seguimiento, en caso necesario.
- f. Mantenerse informados sobre los datos de eficacia y seguridad de los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren, según los casos.
- g. Colaborar con los responsables de farmacovigilancia de los titulares de autorizaciones de comercialización, aportándoles la información que le soliciten, para su posterior notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.

RD1157/2021 Art.4: Además de estas obligaciones, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, a las comunidades autónomas y a otros organismos y organizaciones responsables de carácter público o privado, de la adopción de las medidas que, por su relevancia, deban darse a conocer a los profesionales sanitarios.

Las comunidades autónomas difundirán dicha información entre los profesionales sanitarios que, tanto en el sector público como en el privado, ejerzan su actividad en su ámbito territorial.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las comunidades autónomas harán llegar a los ciudadanos, en forma apropiada, información sobre los riesgos de los medicamentos que puedan tener implicaciones relevantes para su salud.

Obligaciones de los titulares de las autorizaciones de comercialización o del registro en materia de farmacovigilancia

De acuerdo al RD, los agentes del SEFV-MV son la AEMPS, las CCAA y los profesionales sanitarios. Sin embargo, el TAC es un interviniente clave en el sistema de farmacovigilancia de la Unión, y recaen sobre él mayores responsabilidades en materia de farmacovigilancia, otorgadas por la nueva legislación. Por ello, consideramos importante mencionar al TAC y desarrollar sus funciones.

Contempladas en el Reglamento 2019/6 y complementadas en el Real Decreto 1157/2021. Responsabilidades de farmacovigilancia del titular de la autorización de comercialización.

Reglamento 2019/6 Artículo 77:

1. Los titulares de autorizaciones de comercialización establecerán y mantendrán un sistema para recoger, cotejar y evaluar información sobre las sospechas de acontecimientos adversos en relación con sus medicamentos veterinarios autorizados que les permita cumplir sus responsabilidades de farmacovigilancia (en lo sucesivo, «sistema de farmacovigilancia»).
2. El titular de una autorización de comercialización dispondrá de uno o varios archivos maestros del sistema de farmacovigilancia en los que se describirá detalladamente el sistema de farmacovigilancia en relación con sus medicamentos veterinarios autorizados. El titular de la autorización de comercialización no tendrá más de un archivo maestro del sistema de farmacovigilancia por medicamento veterinario.
3. El titular de la autorización de comercialización designará a un representante local o regional para la recepción de los informes de sospechas de acontecimientos adversos, que pueda comunicarse en las lenguas de los Estados miembros de que se trate.
4. El titular de la autorización de comercialización será responsable de la farmacovigilancia del medicamento veterinario cuya titularidad ostente y evaluará de forma continuada y con los medios oportunos la relación

beneficio-riesgo del medicamento veterinario y, de ser necesario, adoptará las medidas adecuadas.

5. El titular de la autorización de comercialización cumplirá las buenas prácticas de farmacovigilancia relativas a los medicamentos veterinarios.
6. La Comisión, mediante actos de ejecución, adoptará las medidas necesarias sobre buenas prácticas de farmacovigilancia relativas a los medicamentos veterinarios, así como sobre el formato y el contenido del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia y su resumen. Estos actos de ejecución se adoptarán de conformidad con el procedimiento de examen contemplado en el artículo 145, apartado 2. → Reglamento de Ejecución (UE) 2021/1281 de la Comisión por el que se establecen disposiciones de aplicación del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a las buenas prácticas de farmacovigilancia y al formato, el contenido y el resumen del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia para medicamentos veterinarios.
7. En caso de que el titular de la autorización de comercialización haya subcontratado las tareas de farmacovigilancia a terceros, el acuerdo se detallará en el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.
8. El titular de la autorización de comercialización designará a una o más personas cualificadas para llevar a cabo las tareas contempladas en el artículo 78. Estas personas residirán y realizarán sus actividades en la Unión y estarán debidamente cualificadas y estarán a disposición permanente del titular de la autorización de comercialización. Se designará a una sola de estas personas cualificadas por archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.
9. Las tareas establecidas en el artículo 78 de la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia podrán subcontratarse a terceros en las condiciones establecidas en dicho apartado. En tal caso, el acuerdo se detallará en el contrato y se incluirá en el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.
10. Sobre la base de la evaluación de los datos de farmacovigilancia y cuando sea necesario, el titular de la autorización de comercialización presentará sin dilación indebida una solicitud de modificación de los términos de una autorización de comercialización de conformidad con el artículo 62.
11. El titular de la autorización de comercialización no podrá realizar anuncios públicos sobre la información de farmacovigilancia en relación con sus medicamentos veterinarios sin aviso previo o simultáneo de su intención a la autoridad competente que haya concedido la autorización de comercialización o a la Agencia, según corresponda. El titular de la autorización de comercialización velará porque ese anuncio público se presente de forma objetiva y no induzca a error.

Responsabilidades de farmacovigilancia del titular de la autorización de comercialización: Real Decreto 1157/2021. Artículo 40:

Además de las obligaciones establecidas en el Reglamento (UE) 2019/6, el titular de la autorización de comercialización o del registro de un medicamento deberá:

- a. Utilizar una terminología veterinaria internacionalmente aceptada para la transmisión de los informes de sospechas de acontecimientos adversos, de acuerdo con las orientaciones establecidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- b. No podrá comunicar al público datos sobre cuestiones de farmacovigilancia relativos a su medicamento sin comunicarlo antes o simultáneamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En cualquier caso, el titular de la autorización de comercialización o del registro se cerciorará de que la información se presente de manera objetiva y no sea engañosa.
- c. Realizar un seguimiento de la bibliografía científica mundial y de la información en las redes sociales, con el fin de identificar los casos publicados de sospechas de acontecimientos adversos en los que existan sospechas razonables de que el causante es un principio activo de un medicamento de cuya autorización de comercialización en España sea titular.
- d. Realizar, cuando se precise, estudios postautorización para confirmar, cuantificar o caracterizar riesgos potenciales, o bien aportar información científica nueva sobre la relación beneficio- riesgo de los medicamentos autorizados en España.
- e. Informar a los profesionales sanitarios de nuevos datos relativos a aspectos de eficacia o seguridad de un medicamento, cuando a criterio de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se considere necesario. Se deberá acordar previamente el texto con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, indicando la naturaleza de la información que contiene.

Tener en cuenta que estas obligaciones de los Titulares son específicas de Farmacovigilancia, pero en la legislación también están especificadas las obligaciones de los TAC en general.

Lectura complementaria extraída del documento de Comité Técnico del SEF-MV: Funcionamiento del SEFV-VET

- El SEFV-VET integra a las diecisiete CCAA, a las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla, a la AEMPS y a la Subdirección General de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad del MAPA.
- El SEFV-VET pretende unificar las actividades de evaluación y codificación

de las SAA recibidas por el Sistema, el uso de la información disponible en VIGIA-VET y la UPhD, así como coordinar las actividades de promoción de la FV.

El núcleo fundamental de trabajo del SEFV-VET lo constituye la notificación de SAA a través del Programa de notificación individual. Las notificaciones son enviadas por los profesionales sanitarios (pe. a través de la Tarjeta Verde, NOTIFICAVET, o por cualquier otra vía) donde son evaluadas, validadas, codificadas y registradas en una base de datos de FV denominada VIGIA-VET. Los ganaderos, propietarios de animales y particulares también pueden notificar, aunque ni están obligados por la legislación ni tienen un formulario específico. La información contenida en VIGIA-VET es evaluada periódicamente por los técnicos del SEFV-VET con el fin de identificar de forma precoz posibles problemas de seguridad y eficacia derivados del uso de los MV (generación de señales). Dichas señales son discutidas en el CTSEF-VET y trasladadas al CSMV, cuando se considere oportuno.

Además del programa de notificación individual, pueden realizarse otros programas coordinados o concertados en el SEFV-VET que, teniendo en cuenta como objetivo principal el estudio de las SAA a los MV, resulten convenientes.

Interrelación entre los agentes implicados

Los agentes implicados se interrelacionan de la siguiente forma:

1. Los profesionales sanitarios, que al observar un conjunto de signos o síntomas que le hacen sospechar una posible asociación con la utilización previa de un MV, tienen la obligación de iniciar el proceso de notificación de una SAA. Pueden comunicarlo mediante TV (es admisible cualquier otro formato) a la AEMPS o al TAC propietario del MV sospechoso de causar la SAA.
2. Por su parte los TAC tienen la obligación y responsabilidad de registrar y comunicar a la UPhD las SAA que reciban de los profesionales sanitarios, ganaderos, propietarios de los animales y particulares o de cualquier otra fuente.
3. Las SAA que lleguen a las CCAA directamente, deben registrarlas y grabarlas en VIGIA-VET en un plazo máximo de 20 días.

La información agregada permite contemplar un panorama más completo y generar posibles señales ante asociaciones nuevas entre MV y SAA o aumento en la frecuencia de asociaciones ya conocidas. La AEMPS, como el resto de autoridades nacionales competentes de la UE, comunica periódicamente (en el plazo máximo de 30 días) a la UPhD, todas las SAA a MV que ocurran en España. Las actividades de notificación antes citadas, las realiza la AEMPS a través del Área de Farmacovigilancia Veterinaria, Defectos de Calidad y Comercio Exterior del DMV.

En resumen, en este esquema global se puede definir que, a partir de una notificación por parte de un profesional sanitario, ganadero, propietario de animales, particular o de los TAC, se fundamenta todo el resto de esta actividad, se recopila la información sobre SAA que, aunque sólo son sospechosas de su posible asociación con los MV utilizados, sirven para generar señales de posibles riesgos nuevos y permiten realizar hipótesis de trabajo. En ocasiones, esta información puede ser suficiente para tomar medidas reguladoras, que pueden oscilar entre la incorporación en la FT del MV de una nueva información, hasta la suspensión o revocación de la autorización de comercialización.

Capítulo IV

¿Cómo se notifican los medicamentos defectuosos?

El Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE, entró en vigor en aplicación del 2022. Este regula, a nivel de la UE, la introducción en el mercado, la fabricación, la importación, la exportación, el suministro, la distribución, la farmacovigilancia y el control y uso de estos medicamentos.

Este nuevo marco legislativo ha introducido importantes cambios en materia de farmacovigilancia, entre los que destacan:

- Busca centrarse en los riesgos y disminuir la carga administrativa para los Titulares de las Autorizaciones de Comercialización (TAC) y para las Autoridades competentes.
- Se basa en el Proceso de Gestión de Señales (PGS).
- Modifica los ritmos de notificación de sospechas de acontecimientos adversos (SAA).
- Eliminación de los informes periódicos de seguridad (IPS).
- Adopción de las Buenas Prácticas de farmacovigilancia (VGVP).
- Adopción del Archivo Maestro del Sistema de FV (AMSF) en sustitución de la DDPS.
- Se intensificarán las Inspecciones de farmacovigilancia.

La recogida de información sobre las sospechas de acontecimientos adversos debe contribuir al buen uso de los medicamentos veterinarios, por ello, el Reglamento 2019/6 ha incluido cambios sustanciales en la manera de notificar, gestionar y analizar los datos sobre acontecimientos adversos.

El Reglamento de Ejecución (UE) 2021/1281 de la Comisión de 2 de agosto de 2021 por el que se establecen disposiciones de aplicación del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a las buenas prácticas de farmacovigilancia y al formato, el contenido y el resumen del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia para medicamentos veterinarios, desarrolla la normativa en cuanto a la comunicación de acontecimientos adversos, que es la principal fuente de información para el seguimiento de la seguridad posterior a la autorización y proporciona la mayoría de los datos para la evaluación de la relación beneficio-riesgo de un medicamento.

A nivel europeo, además, se han desarrollado una serie de guías de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Veterinaria (VGVP) que actualmente constan 5 módulos y 1 anexo. Uno de los módulos es el de Recogida y registro de sospechas de acontecimientos adversos para medicamentos veterinarios. Además, se dispone de una Guía sobre el uso de la terminología VeDDRA para la notificación de acontecimientos adversos y un documento de Q&A para la notificación de acontecimientos adversos graves no mortales.

A nivel nacional, el Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente, establece las obligaciones de los agentes del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios respecto a la notificación de sospechas de acontecimientos adversos.

De acuerdo con el Artículo 73 del Reglamento 2019/6, los Estados miembros, la Comisión, la EMA y los titulares de autorizaciones de comercialización colaborarán para establecer y mantener un sistema de farmacovigilancia de la Unión para ejercer funciones de farmacovigilancia en relación con la seguridad y la eficacia de los medicamentos veterinarios autorizados con el fin garantizar la evaluación continuada de la relación beneficio-riesgo.

Reg 2019/6. Art.77Añadir que, entre las responsabilidades de farmacovigilancia del titular de la autorización de comercialización, destaca la obligatoriedad de establecer y mantener un sistema para recoger, cotejar y evaluar información sobre las sospechas de acontecimientos adversos en relación con sus medicamentos veterinarios autorizados que les permita cumplir sus responsabilidades de farmacovigilancia (en lo sucesivo, «sistema de farmacovigilancia»). Esto nos sirve para diferenciar entre el sistema de Farmacovigilancia de la Unión y el sistema de Farmacovigilancia que cada TAC tiene que implementar para SUS medicamentos.

Sistema de notificación

De acuerdo con el art. 76 del Reglamento 2019/6, las autoridades competentes, la EMA y los titulares de autorizaciones de comercialización tomarán las medidas necesarias para poner a disposición medios para notificar y fomentar la notificación de los siguientes tipos de sospechas de acontecimientos adversos:

- a. Cualquier reacción desfavorable y no intencionada en cualquier animal a un medicamento veterinario.
- b. Cualquier observación de falta de eficacia de un medicamento veterinario tras su administración a un animal, tanto si se produjo como si no de conformidad con el resumen de las características del medicamento.
- c. Cualquier incidente medioambiental observado tras la administración de un medicamento veterinario a un animal.

- d. Cualquier reacción nociva en personas expuestas a un medicamento veterinario.
- e. Cualquier constatación de una sustancia farmacológicamente activa o de un residuo marcador en un producto de origen animal que supere los límites máximos de residuos establecidos con arreglo al Reglamento (CE) no. 470/2009 después de haberse respetado el tiempo de espera establecido.
- f. Cualquier sospecha de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento veterinario.
- g. Cualquier reacción desfavorable y no intencionada en un animal a un medicamento de uso humano.

Las Fuentes de información en farmacovigilancia veterinaria han sido definidas por el nuevo Real Decreto 1157/2021, en su Artículo 35. De acuerdo al mismo, la información sobre los riesgos asociados a los medicamentos puede proceder de las siguientes fuentes:

- a. Notificación de sospechas de acontecimientos adversos por parte de veterinarios, médicos, farmacéuticos y demás profesionales sanitarios.
- b. Notificación de sospechas de acontecimientos adversos por parte de los titulares de las autorizaciones de comercialización o del registro.
- c. Notificación de sospechas de acontecimientos adversos por parte de propietarios de animales y de ganaderos, así como de particulares.
- d. Estudios postautorización.
- e. Bases de datos sanitarias.
- f. Informes preclínicos de experimentación animal e informes de los ensayos clínicos de un medicamento o de una sustancia activa.
- g. Informaciones relacionadas con la fabricación, conservación, distribución, prescripción, dispensación, venta, administración y hábitos de utilización en los animales de un medicamento veterinario o sustancia activa o de un medicamento de uso humano.
- h. Publicaciones de la literatura científica.
- i. Otras fuentes de información, tales como redes sociales, así como las relativas al uso incorrecto y abuso de los medicamentos que pueda repercutir sobre la evaluación de los beneficios y riesgos de los medicamentos.
- j. El Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, así como, otras autoridades y organismos nacionales e internacionales.

Las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (y teniendo en cuenta el módulo de Registro y recopilación de sospechas de acontecimientos adversos de medicamentos) clasifican la procedencia de las notificaciones de sospechas de acontecimientos adversos asociados con medicamentos veterinarios autorizados en fuentes no solicitadas o solicitadas.

Englobados en los informes no solicitados se encuentran las notificaciones efectuadas directamente por la fuente de información y de forma espontánea (veterinarios, profesionales sanitarios, ganaderos, dueños de mascotas o público en general) que envían la notificación al TAC o a la autoridad competente del Estado Miembro en el que ha ocurrido el acontecimiento adverso.

Un informe espontáneo es una comunicación no solicitada por parte de un veterinario u otro profesional sanitario o un miembro del público en general a una autoridad nacional competente, titular de una autorización de comercialización u otra organización (por ejemplo, centro regional de farmacovigilancia, centro de control de intoxicaciones) que describe una o más sospechas de acontecimientos adversos observados en un animal o varios animales o en un ser humano o en el medio ambiente tras la exposición a uno o más medicamentos. No deriva de un estudio ni de ningún sistema organizado de recogida de datos.

También se consideran informes no solicitados los informes procedentes de búsquedas en la literatura científica¹ o procedentes de medios no médicos, internet o digitales².

¹Reg.eje.Art 13.3 Los titulares de autorizaciones de comercialización realizarán un seguimiento periódico de la literatura científica para detectar cualquier acontecimiento adverso relacionado con sus medicamentos veterinarios. El método y la frecuencia del seguimiento de la literatura tendrán en cuenta el enfoque basado en el riesgo. Como mínimo, el método abarcará los siguientes temas: el principio activo, el tipo de medicamento, la estabilidad en el número y la incidencia de las comunicaciones observadas a lo largo del tiempo en el mercado y la estabilidad del perfil de farmacovigilancia.

²Reg.eje.Art 13.3 Los titulares de autorizaciones de comercialización realizarán un seguimiento periódico de la literatura científica para detectar cualquier acontecimiento adverso relacionado con sus medicamentos veterinarios. El método y la frecuencia del seguimiento de la literatura tendrán en cuenta el enfoque basado en el riesgo. Como mínimo, el método abarcará los siguientes temas: el principio activo, el tipo de medicamento, la estabilidad en el número y la incidencia de las comunicaciones observadas a lo largo del tiempo en el mercado y la estabilidad del perfil de farmacovigilancia.

Los informes solicitados proceden de estudios clínicos de medicamentos veterinarios autorizados (por ejemplo, estudios clínicos realizados para investigar una nueva indicación, una nueva especie, nuevos métodos de administración o nuevas combinaciones) y estudios de postautorización solicitados por la autoridad competente.

Reg, Art.76.4 Las autoridades competentes podrán solicitar al titular de una autorización de comercialización de medicamentos veterinarios autorizados que recoja datos específicos de farmacovigilancia, y que realice estudios de supervisión posteriores a la comercialización. La autoridad competente motivará con detalle la solicitud, fijará un plazo adecuado e informará de ello a las demás autoridades competentes y a la Agencia.

Bases de datos

Todas las sospechas de acontecimientos adversos se deben registrar en la base de datos de farmacovigilancia de la Unión (EVVet3, de EudraVigilance Veterinary); que está interconectada con la base de datos de medicamentos de la Unión (UPD). Eudravigilance (EVVet3) es la base de datos de farmacovigilancia de la UE a efectos de la comunicación y el registro de las sospechas de acontecimientos adversos.

El sistema de la base de datos sobre farmacovigilancia (Eudravigilance o EVVet3) se establece como una red de tratamiento de datos que permita la transmisión de datos entre los Estados miembros, la Comisión, la EMA y los titulares de autorizaciones de comercialización para garantizar que, en caso de alerta relativa a los datos de farmacovigilancia, se puedan considerar las opciones para la gestión de riesgos y las medidas apropiadas a que se refieren los artículos 129, 130 y 134.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) opera el sistema en nombre de la red reguladora de medicamentos de la Unión Europea (UE).

Ha sido necesario actualizarla para poder cumplir con los requisitos establecidos en el Reglamento 2019/6 (Artículos 74 y 75).

Reg.2019/6. Art.74 El Reglamento 2019/6 establece que la EMA, en colaboración con los Estados miembros, creará y mantendrá una base de datos de farmacovigilancia de la Unión a efectos de la comunicación y el registro de las sospechas de los acontecimientos adversos (en lo sucesivo, «base de datos de farmacovigilancia»), que también incluirá: La información relativa a la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia contemplada en el artículo 77, apartado 8.

1. Los números de referencia del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.

2. Los resultados del proceso de gestión de señales y los resultados de las inspecciones de farmacovigilancia con arreglo al artículo 126.

La base de datos de farmacovigilancia estará interconectada con la base de datos sobre medicamentos de la Unión (UPD).

La EMA, en colaboración con los Estados miembros y la Comisión, establecerá las especificaciones funcionales de la base de datos de farmacovigilancia. Las funcionalidades de farmacovigilancia veterinaria a que se refiere el Reglamento se implementan de la siguiente manera:

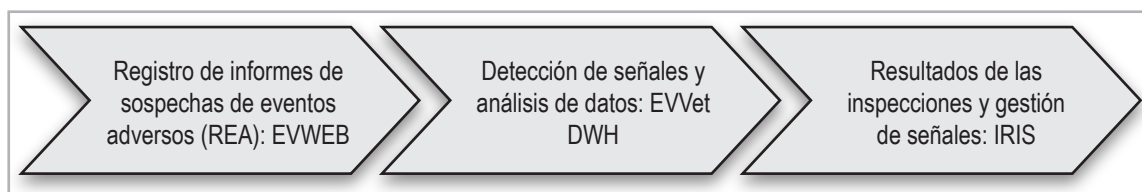


Figura 6. Implementación de Funciones de Farmacovigilancia Veterinaria.

Fuente: elaboración propia a partir de la información proporcionada por la EMA en su página web.

La EMA velará por que la información comunicada se cargue en la base de datos de farmacovigilancia y se haga accesible.

Reg.2019/6. Art.75 El acceso a la base de datos sobre Farmacovigilancia es el siguiente:

1. Las autoridades competentes tendrán pleno acceso a la base de datos de farmacovigilancia.
2. Los titulares de autorizaciones de comercialización tendrán acceso a la base de datos de farmacovigilancia en lo que respecta a los datos relativos a los medicamentos veterinarios de los que son titulares de una autorización de comercialización y a otros datos no confidenciales relativos a los medicamentos veterinarios de los que no sean titulares de una autorización de comercialización en la medida necesaria para cumplir sus obligaciones de farmacovigilancia a que se refieren los artículos 77, 78 y 81 (responsabilidades del TAC, responsabilidades de la persona cualificada y Proceso de gestión de señales respectivamente).
3. El público en general tendrá acceso a la base de datos de farmacovigilancia, sin la posibilidad de modificar la información contenida en ella, en lo que respecta a la siguiente información:
 - a. El número y, a más tardar a los dos años a partir del 28 de enero de 2022, la incidencia de las sospechas de acontecimientos adversos comunicados cada año, desglosados por medicamento veterinario, especie animal y tipo de sospecha de acontecimiento adverso.

- b. Los resultados a que se refiere el artículo 81, apartado 1, que se deriven del proceso de gestión de señales realizado por el titular de la autorización de comercialización en relación con medicamentos veterinarios o grupos de medicamentos veterinarios.

A nivel nacional, destacar **VIGÍA-VET**, la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV- VET). Tiene una estructura centralizada e integrada con la base de datos de la Unión (EVVet). Permite, a la AEMPS, la notificación de SAA a la base de datos de la Unión, la realización de consultas y la gestión de señales.

Está dirigida tanto a los laboratorios titulares de los medicamentos veterinarios como a los profesionales sanitarios (ya sean veterinarios, farmacéuticos, médicos, personal de enfermería, etc.), ya que ambos grupos tienen la obligación de notificación las supuestas reacciones adversas de las que tengan conocimiento, cuentan con un acceso directo al diccionario de terminología de signos “VEdDRA”.

El objetivo de la aplicación VIGIA-VET es albergar toda la información de reacciones adversas de medicamentos veterinarios, tanto en animales como en humanos, de cara a poder tener elementos para tomar decisiones en el uso de estos medicamentos.

Esta Base de datos dispone de un sistema que gestiona el mecanismo de comunicación y transmisión de informes de SAA en formato xml (DEG) para el envío de los casos vía “Gateway” a la base de datos de farmacovigilancia la Unión (EVVet).

Además, permite a las autoridades nacionales competentes una amplia gama de consultas que posibilitan el análisis y la evaluación de la información de FV a nivel nacional e internacional

Con los cambios normativos introducidos por el Reglamento 2019/6, ha sido necesario adaptar VIGIA- VET conforme a la nueva normativa europea para las transmisiones de AA. El nuevo sistema VIGIAVET2 debe ser capaz de:

- a. Dar soporte al nuevo mensaje para las transmisiones HL7 R3.
- b. Además, la estandarización propuesta en el ámbito de las conferencias VICH hace que el sistema propuesto deba responder a una serie de necesidades, en cuanto a los datos que hay que transmitir sobre las SAA de farmacovigilancia, la transmisión electrónica de estos datos y la integración con los nuevos diccionarios.

Por último, en cuanto a Bases de datos, cabe mencionar el Programa Internacional de Farmacovigilancia, puesto en marcha por la OMS a finales de la década de los 60, con la idea de recopilar los datos existentes sobre las reacciones adversas de los medicamentos. Hoy son 86 los países que participan en el programa. Dicho Programa está dotado de una base de datos propia conocida como VIGIABASE.

VIGIABASE es base de datos mundial sobre reacciones adversas a los medicamentos en la que constan ya más de 3 millones de notificaciones. El éxito de dicho programa de la OMS depende por completo de la aportación de los centros nacionales de farmacovigilancia, cuya experiencia y competencia es esencial para el continuo avance del programa de la OMS y de la farmacovigilancia en su conjunto.

Notificación de casos individuales

Con la entrada en vigor del Reglamento 2019/6 y la puesta en marcha de la nueva base de datos de farmacovigilancia de la unión (EVVET3), el esquema de notificación ha cambiado, ya que ya no hay consideración de notificación expeditiva según su gravedad o país de origen. Ahora, todas las sospechas de acontecimientos adversos (SAA) deberán ser notificadas en 30 días.

Reg. Eje. Art.12 La información relativa a las sospechas de acontecimientos adversos se registrará y codificará utilizando normas acordadas internacionalmente. Los registros de acontecimientos adversos incluirán, como mínimo, lo siguiente: a) un informador o fuente identificable (incluido el código de país). En cumplimiento con la Ley de protección de datos, se anonimizan los datos personales enviados a la base de datos (iniciales del nombre y apellido + dos primeros dígitos del código postal, o withheld o unknown); b) datos sobre animales, personas o entornos identificables afectados (incluyendo los animales o personas expuestos directa e indirectamente, crías, contactos estrechos, etc); c) denominaciones de los medicamentos veterinarios o humanos, pudiendo registrarse con el nombre comercial, parte del nombre comercial (por ejemplo si no se conoce la presentación) o incluso por los principios activos. En el caso de medicamentos de uso humano se registrarán incluyendo “(human)” después del nombre del medicamento; y d) detalles sobre los acontecimientos adversos incluyendo los signos clínicos, hallazgos de laboratorio, o síntomas en el caso de personas.

Reg. Eje.Art.1: Para el registro de los AA, se utilizará una lengua habitual en el ámbito de la ciencia médica para registrar la información no codificada en la base de datos de farmacovigilancia de la Unión, incluida la relativa a acontecimientos adversos procedentes de fuera de la Unión.

Dicha información (relativa a las sospechas de acontecimientos adversos) se registrará y codificará utilizando las normas acordadas en la “Veterinary International Conference Harmonization” (VICH), incluida la terminología VedDRA, que es un diccionario de términos médicos para codificar acontecimientos adversos en personas y animales, y que permite codificar de manera estandarizada los acontecimientos adversos.

La calidad de los datos de los casos de los acontecimientos adversos notificados a EVVet3 es esencial para su posterior análisis durante el proceso de Detección

de Señales, que es la base actual del análisis de los datos de seguridad y eficacia posteriores a la comercialización de los medicamentos.

Eudravigilance cuenta con un sistema de validación que muestra al usuario los posibles errores como falta de datos mínimos o errores en la codificación de los campos, aun así, el juicio clínico a la hora de notificar el caso es imprescindible para conseguir casos con una buena calidad de los datos.

Obligaciones de notificación

De acuerdo con el Artículo 76 del Reglamento 2019/6: Además, cuando el resultado del proceso de gestión de señales detecte un cambio de la relación beneficio-riesgo o un nuevo riesgo, los titulares de autorizaciones de comercialización lo notificarán sin demora, y a más tardar en un plazo de 30 días, a las autoridades competentes o a la EMA, según corresponda, y adoptarán las medidas necesarias, presentando sin dilación indebida una solicitud de modificación de los términos de una autorización de comercialización de conformidad con el artículo 62 . Reg 2019/6 Art.81.2:

Además, el Real Decreto 1157/2021 añade una serie de obligaciones de notificación de aplicación nacional.

- a. RD1157/2021 Art.37.f: Entre las funciones de la AEMPS, se encuentra la de transmitir a la base de datos de farmacovigilancia europea (EVVet) inmediatamente, y en cualquier caso dentro de los 30 días siguientes a su recepción, las notificaciones de sospechas de acontecimientos adversos que se hayan producido en España.
- b. RD1157/2021 Art.38.b: Entre las responsabilidades de las CCAA destaca la de Registrar en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios (VIGIA- VET), en el plazo máximo de 20 días desde su recepción, todas las notificaciones de sospechas de acontecimientos adversos de las que hubieran tenido conocimiento.
- c. RD1157/2021 Art.39.d: los profesionales sanitarios tendrán como obligación Notificar toda sospecha de acontecimiento adverso, conforme se define en el Reglamento (UE) 2019/6, de la que tengan conocimiento y enviarla lo más rápidamente posible, y en todo caso, en un plazo máximo de 15 días a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o al titular de la autorización de comercialización o del registro del medicamento.

Es habitual que nos podamos encontrar con dos escenarios, según el agente que reciba la notificación:

1. Cuando la fuente primaria de información (veterinario o profesional sanitario, propietario o ganadero) envía la notificación directamente a la Autoridad competente del Estado Miembro en el que ha ocurrido el AA,

será la autoridad competente la responsable registrar la SSA e introducir los datos en EVVet, bien manualmente o vía Gateway a través de la base de datos nacional en 30 días desde el día que recibió la notificación.

2. En cambio, cuando la fuente primaria de la información notifica directamente al TAC, será éste el responsable de registrar la notificación de SAA e introducir los datos en EVVet, con los mismos plazos y vías que el caso anterior.

Con el objetivo de fomentar la notificación la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pone a disposición de los profesionales sanitarios y ciudadanos dos Formatos de notificación, disponibles en su web.

Por un lado, dispone de un recién actualizado formulario electrónico, con objeto de que puedan notificar directamente y de forma electrónica las sospechas de acontecimientos adversos de medicamentos veterinarios sufridos tanto por animales, como por personas o en el medioambiente o de medicamentos de uso humano en animales.

Este sistema se llama NotificaVet y tiene una serie de características:

1. Contiene enlaces a textos explicativos para facilitar la comprensión y la interpretación de esta forma de notificación de SAA.
2. Existen dos tipos de formularios: uno para uso por ciudadanos y otro para uso por profesionales sanitarios.
3. El usuario que desee comunicar una SAA, deberá seleccionar la Comunidad Autónoma donde reside como ciudadano o donde trabaje como profesional sanitario.
4. También ha de seleccionar el tipo de notificación que desea enviar: Nueva notificación o Información adicional sobre un caso ya notificado.
5. El formulario permite notificar AA que han sido consecuencia de errores de medicación, garantizando el anonimato del notificador.
6. Se deberán rellenar una serie de datos mínimos que corresponden a:
 - a. Datos de notificador: es imprescindible contar con el correo electrónico de la persona que notifica el caso, puesto que el localizador se enviará a dicho correo electrónico una vez enviada la notificación.
 - b. Datos de animal: Antes de cumplimentar los datos del paciente, deberá seleccionar si el AA se ha producido en animales, en personas o en el medio ambiente. Los datos a cumplimentar serán diferentes según sea uno u otro el paciente afectado.
 - c. Datos del medicamento: Es posible agregar uno o más medicamentos implicados y/o uno o más principios activos. También pueden incluirse medicamentos y principios activos tanto de uso veterinario como de uso humano.

d. Datos del acontecimiento adverso: puede incluir otra información que considere relevante para la evaluación del caso, además de la información ya incluida en el formulario. En el caso de tratarse de información adicional sobre un caso ya notificado, se deberá incluir aquí la nueva información. Podrá además adjuntar otra documentación que considere necesaria para la evaluación del caso (estudios realizados, informes médicos, informes de necropsias, etc).

7. Tras finalizar el envío del AA, aparecerá un localizador en la pantalla que podrá descargarse en pdf y recibirá un acuse de recibo por email. Dicho localizador será el que tendrá que incluir si desea actualizar o rectificar la información de un caso previamente notificado.
8. Una vez completado el formulario, se envía automáticamente a la base de datos de farmacovigilancia veterinaria nacional (VIGÍA-VET) y, una vez evaluada la información, se envía a la base de datos de farmacovigilancia veterinaria europea (EUDRAVIGILANCE VETERINARY).
9. El envío de las notificaciones se realiza con las debidas condiciones de seguridad.

Además, continua disponible la Tarjeta verde, un formulario en formato papel de uso exclusivo por los profesionales sanitarios para notificar las SAA. Recoge la información armonizada a nivel de la UE para la notificación de SAA por los profesionales sanitarios.

Está editada en color verde, lleva impresa la dirección de la AEMPS y su franqueo es en destino, para facilitar su envío. Además, es plegable (para así ocultar la información confidencial), lo que facilita su uso. También se encuentra disponible en la página web de la AEMPS, en donde directamente puede cumplimentarse, imprimirse, firmarse y ser enviado.

En conclusión, el registro y comunicación de sospechas de acontecimientos adversos sigue siendo la principal fuente de información para el seguimiento de la seguridad tras la comercialización del medicamento veterinario y sustenta la base para garantizar que la relación beneficio-riesgo del medicamento continúa siendo positivo a lo largo del tiempo.

La estandarización de los datos y el uso de bases de datos de recogida y transmisión de las sospechas de acontecimientos adversos son fundamentales para el posterior análisis y las conclusiones de la relación beneficio riesgo.

Capítulo V

Un archivo maestro para registrarlos a todos

El Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE, entró en aplicación en enero del 2022. Este regula, a nivel de la UE, la introducción en el mercado, la fabricación, la importación, la exportación, el suministro, la distribución, la farmacovigilancia y el control y uso de estos medicamentos.

Este nuevo marco legislativo ha introducido importantes cambios en materia de farmacovigilancia, entre los que destacan:

- Busca centrarse en los riesgos y disminuir la carga administrativa para los Titulares de las Autorizaciones de Comercialización (TAC) y para las Autoridades competentes.
- Se basa en el Proceso de Gestión de Señales (PGS).
- Modifica los ritmos de notificación de sospechas de acontecimientos adversos (SAA).
- Eliminación de los informes periódicos de seguridad (IPS).
- Adopción de las Buenas Prácticas de farmacovigilancia (VGVP).
- Adopción del Archivo Maestro del Sistema de FV (AMSF) en sustitución de la DDPS.
- Se intensificarán las Inspecciones de farmacovigilancia.

El Reglamento de Ejecución (UE) 2021/1281 de la Comisión de 2 de agosto de 2021 por el que se establecen disposiciones de aplicación del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a las buenas prácticas de farmacovigilancia y al formato, el contenido y el resumen del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia para medicamentos veterinarios.

A nivel europeo, además, se han desarrollado una serie de guías de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Veterinaria (VGVP) que actualmente constan 5 módulos y 1 anexo, destacando el módulo de sistemas de farmacovigilancia, sus sistemas de gestión de la calidad y archivos maestros del sistema de farmacovigilancia Inspecciones y el módulo de Controles e Inspecciones en Farmacovigilancia.

A nivel nacional, el Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente, complementa las disposiciones legislativas europeas y actualiza el sistema español de farmacovigilancia.

Archivo maestro del sistema de farmacovigilancia

El Reglamento 2019/6 define el «archivo maestro del sistema de farmacovigilancia (AMFV)»: como una descripción detallada del sistema de farmacovigilancia utilizado por el TAC en relación con uno o varios medicamentos autorizados.

De acuerdo al artículo 77 del Reglamento, entre las responsabilidades de farmacovigilancia del titular de la autorización de comercialización está la de disponer de uno o varios archivos maestros del sistema de farmacovigilancia, en los que se describirá detalladamente el sistema de farmacovigilancia en relación con sus medicamentos veterinarios autorizados. El titular de la autorización de comercialización no tendrá más de un archivo maestro del sistema de farmacovigilancia por medicamento veterinario.

La farmacovigilancia Reg. Eje. Art.2: El sistema de farmacovigilancia que debe establecer el TAC es un sistema para recoger, cotejar y evaluar información sobre las sospechas de acontecimientos adversos en relación con sus MV autorizados que les permita cumplir sus responsabilidades de FV. El titular de la autorización de comercialización velará por que el sistema sea: a) plenamente funcional; b) esté cubierto por un sistema integral de gestión de la calidad; c) incluya un sistema de gestión de riesgos que abarque todos los procedimientos y procesos necesarios para optimizar el uso seguro y realizar un seguimiento de la relación beneficio-riesgo de sus mv; d) establezca claramente las funciones, responsabilidades y tareas requeridas de todas las partes implicadas en el funcionamiento del sistema;

e) disponga un control adecuado del sistema y garantice que, cuando sea necesario, puedan llevarse a cabo los cambios necesarios en el sistema para mejorar su funcionamiento; f) esté clara e inequívocamente documentado en el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.

Además, el Artículo 8 del Reglamento establece que se incluya un resumen del archivo maestro de farmacovigilancia en la solicitud de autorización de comercialización. Dicho resumen esta descrito en el artículo 23 del Reglamento de ejecución 2021/1281 y contendrá la siguiente información:

- a. El número de referencia del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.
- b. La ubicación del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.
- c. El nombre, los datos de contacto y el lugar donde la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia realiza sus actividades.

- d. La declaración firmada por el TAC y de la persona cualificada en la que conste que la persona cualificada dispone de los medios necesarios para cumplir con las tareas y responsabilidades solicitadas por el Reglamento 2019/6.
- e. El tipo de sistema de gestión de registros utilizado para las comunicaciones de acontecimientos adversos, incluido el nombre de la base de datos, si procede.

El Reglamento de ejecución 2021/1281 desarrolla en el Capítulo 4 el contenido y estructura del Archivo Maestro del sistema de farmacovigilancia, así como los requisitos de su mantenimiento, ubicación y disponibilidad. Reg. Eje.2021/1281 Art.22, Art.23 y Art.24.

Cada Archivo Maestro tendrá un número de referencia, que se incluirá en la Base de Datos de la Unión (UPD), junto con los datos de:

- a. La persona cualificada (QPPV).
- b. Los resultados de gestión de señales (PGS).
- c. Los resultados de inspecciones de farmacovigilancia.

Contenido y estructura del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia

El archivo maestro del sistema de farmacovigilancia constará de una parte principal que describa el sistema de farmacovigilancia, junto con anexos que contengan información detallada.

La parte principal del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia comprenderá las secciones siguientes:

- a. Una sección A, que contendrá información general sobre el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia:
 - i. Número de referencia del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.
 - ii. Ubicación del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia a efectos de las inspecciones de farmacovigilancia de conformidad con el artículo 126, apartado 4, del Reglamento (UE) 2019/6.

Artículo 126 Normas específicas para las inspecciones de farmacovigilancia. Apartado 4. Las autoridades competentes de los Estados miembros en los que estén ubicados los archivos maestros del sistema de farmacovigilancia llevarán a cabo las inspecciones de dichos archivos.

b. Una sección B, que contendrá información sobre la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia, el veterinario adjunto y los procedimientos de apoyo asociados:

- i. Información sobre la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia, a saber, el nombre, los datos de contacto y una declaración firmada del titular de la autorización de comercialización y de la persona cualificada en la que se confirme que la persona cualificada en cuestión dispone de los medios necesarios para desempeñar las tareas y responsabilidades exigidas por el Reglamento (UE) 2019/6.
- ii. La documentación relativa a las disposiciones del titular de la autorización de comercialización en relación con el veterinario adjunto a que se refiere el artículo 3, apartado 2, en su caso, incluidos los datos de contacto.

Artículo 3 Persona cualificada responsable de la farmacovigilancia, Apartado 2. Cuando no se haya completado tal formación, los titulares de autorizaciones de comercialización tomarán las medidas necesarias para garantizar que la persona cualific
Artículo 3 Persona cualificada responsable de la farmacovigilancia, Apartado 2. Cuando no se haya completado tal formación, los titulares de

- iii. Una descripción de los procedimientos de apoyo aplicables en ausencia de la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia o del veterinario que asista a la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia para garantizar la continuidad de las actividades en lo que respecta al cumplimiento de las obligaciones de farmacovigilancia, a que se refiere el artículo 2, apartado 6.

c. Una sección C, que contendrá información sobre el titular de la autorización de comercialización:

- i. una descripción detallada de la estructura organizativa del titular de la autorización de comercialización, incluidas las empresas matrices o los grupos de empresas asociadas.
- ii. la posición de la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia dentro de la organización.

d. Una sección D, que contendrá una descripción del sistema de gestión de documentos, el cual incluirá un sistema de gestión de registros para recibir, registrar, cotejar y evaluar la información sobre acontecimientos adversos y registrar la información relativa a la seguridad.

e. Una sección E, que contendrá una descripción del sistema de gestión de la calidad para las actividades de farmacovigilancia, incluidos todos los elementos siguientes:

- i. una descripción de los procesos utilizados para las actividades de farmacovigilancia a que se refiere el artículo 4, apartados 3, 4, 5 y 6.

Artículo 3. Persona cualificada responsable de la farmacovigilancia 1. Las cualificaciones y la formación de la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia a que se refiere el artículo 77, apartado 8, del Reglamento (UE) 2019/6 incluirán experiencia documentada en el ámbito de la farmacovigilancia. 2. La persona cualificada responsable de la farmacovigilancia deberá haber completado una formación de veterinario de conformidad con el artículo 38 de la Directiva 2005/36/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (2). Cuando no se haya completado tal formación, los titulares de autorizaciones de comercialización tomarán las medidas necesarias para garantizar que la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia reciba la asistencia de un veterinario de forma continua. Dicha asistencia se documentará debidamente.

Artículo 4. Sistema de gestión de la calidad de la farmacovigilancia. 3. Los titulares de autorizaciones de comercialización velarán por que el sistema de gestión de la calidad incluya políticas, procesos y procedimientos detallados en materia de gestión de documentos, formación, auditorías y gestión de cambios que cubran las actividades de conformidad con los artículos 5 a 9. Dichas políticas, procesos y procedimientos contemplarán una revisión del sistema de gestión de la calidad a intervalos regulares en función del riesgo, sobre la base de criterios predefinidos.

Artículo 5. Sistema de gestión de documentos. Los titulares de autorizaciones de comercialización establecerán y mantendrán un sistema de gestión de documentos para conservar todos los documentos relacionados con las actividades de farmacovigilancia. Estos documentos se archivarán e indexarán de modo que se pueda acceder a ellos con precisión y facilidad a lo largo de todo el período de conservación de los registros.

Artículo 6. Formación Todo el personal que participe en la realización de actividades de farmacovigilancia recibirá formación inicial y continua sobre sus funciones y responsabilidades en relación con las actividades mencionadas en el artículo 4, apartados 3 a 6, incluidas las actividades relacionadas con ensayos clínicos, reclamaciones técnicas sobre medicamentos, normas, ventas y comercialización.

- ii. Una descripción del sistema de gestión de la formación para mantener y desarrollar las competencias de su personal a que se refiere el artículo 6, apartado 2.
- iii. Una descripción del sistema utilizado para documentar o archivar la información, así como el control de versiones.
- iv. Una descripción del sistema de seguimiento de la realización del sistema de farmacovigilancia a que se refiere el artículo 7.

Artículo 3. Persona cualificada responsable de la farmacovigilancia 1. Las cualificaciones y la formación de la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia a que se refiere el artículo 77, apartado 8, del Reglamento (UE) 2019/6 incluirán experiencia documentada en el ámbito de la farmacovigilancia. 2. La persona cualificada responsable de la farmacovigilancia deberá haber completado una formación de veterinario de conformidad con el artículo 38 de la Directiva 2005/36/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. Cuando no se haya completado tal formación, los titulares de autorizaciones de comercialización tomarán las medidas necesarias para garantizar que la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia reciba la asistencia de un veterinario de forma continua. Dicha asistencia se documentará debidamente.

- v. Una descripción de las responsabilidades relativas a la auditoría para la garantía de la calidad del sistema de farmacovigilancia a que se refiere el artículo 8, incluida, en su caso, la auditoría de subcontratistas.
- vi. Una lista de las auditorías asociadas a constataciones críticas o fundamentales no resueltas.
- vii. Una descripción de la gestión del plan de medidas correctoras y preventivas y de la gestión de cambios a que se refiere el artículo 9.
- f. una sección F, que contendrá una descripción de los acuerdos contractuales entre los titulares de autorizaciones de comercialización y terceros en relación con las actividades de farmacovigilancia, cuando proceda.

Los anexos del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia contendrán:

- a. **anexo I:** un registro que contenga todos los cambios introducidos en la parte principal del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.
- b. **anexo II:** información adicional relativa a la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia, al veterinario adjunto y a los procedimientos de apoyo asociados:
 - i. un currículum que incluya información sobre las cualificaciones y la formación de la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia a que se refiere el artículo 3, apartado 1, y, en su caso, del veterinario adjunto a que se refiere el artículo 3 y 2.
 - ii. Una descripción de las tareas y responsabilidades de la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia.
 - iii. Una prueba del registro en la base de datos de farmacovigilancia.
 - iv. Una lista de las actividades de farmacovigilancia delegadas por la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia en terceros.
- c. **anexo III:** información adicional sobre el titular de la autorización de comercialización:
 - i. una lista de todos los medicamentos veterinarios que abarca el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia, incluida la denominación común internacional (DCI) de los principios activos, si procede,

los Estados miembros en que el medicamento está autorizado o registrado, el tipo de procedimiento de autorización y los números de autorización en cada Estado miembro en que está autorizado.

- ii. una lista de los números de referencia de otros archivos maestros del sistema de farmacovigilancia propiedad del mismo titular de la autorización de comercialización, cuando proceda.
- iii. una lista de representantes locales o regionales para recibir informes sobre sospechas de acontecimientos adversos, incluidos sus datos de contacto, responsabilidades y territorios, cuando proceda.
- iv. una lista de los sitios donde se llevan a cabo las actividades de farmacovigilancia enumeradas en el artículo 4, apartados 3, 4, 5 y 6.
- d. **anexo IV**: más información sobre el sistema de gestión de la calidad:
 - i. una lista de los documentos, políticas, procedimientos y procesos utilizados para las actividades de farmacovigilancia a que se refiere el artículo 4, apartados 3, 4, 5 y 6.
 - ii. una lista de todas las auditorías programadas y finalizadas, incluidas las constataciones críticas y fundamentales pendientes.
 - iii. una lista de los indicadores de realización y cómo utilizarlos, tal como se menciona en el artículo 7, según proceda.

Artículo 7 Indicadores de realización. Los titulares de autorizaciones de comercialización utilizarán los indicadores de realización pertinentes para llevar a cabo un seguimiento continuo de la realización de las actividades de farmacovigilancia y el resultado de las medidas de minimización de riesgos. Mantendrán una lista de dichos indicadores de realización, incluida la razón por la que han sido elegidos, así como una descripción de cómo utilizarlos en el anexo IV, inciso iii), del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.

- iv. la información sobre los planes de formación y los registros a que se refiere el artículo 6, apartado 2.

Artículo 6. Formación, apartado 2. Los titulares de autorizaciones de comercialización dispondrán de un sistema de gestión de la formación para mantener y desarrollar las competencias de su personal. En el anexo IV, inciso iv), del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia se conservará información sobre los planes y los registros de formación relativos a las actividades de farmacovigilancia, así como una referencia a su ubicación.

- v. la metodología para calcular el factor a que se refiere el artículo 14, apartado 2.

Artículo 14. Suministro de datos adicionales, apartado 2. El número total de animales que presentan un acontecimiento adverso durante un periodo de tiempo determinado, multiplicado por cien y dividido por una estimación del número de animales tratados durante ese periodo, indicará la incidencia de los acontecimientos adversos comunicados. Para calcular el número estimado de animales tratados a partir de la información sobre el volumen de ventas requerida en virtud del artículo 58, apartado 12, del Reglamento (UE) 2019/6, los titulares de autorizaciones de comercialización localizarán y proporcionarán un factor a la base de datos de medicamentos de la Unión para cada uno de sus medicamentos veterinarios en función del país, la especie de destino y el tamaño del envase. Según la posología del medicamento, el factor determinará cuántos animales pueden tratarse con un envase de un tamaño determinado, independientemente de la formulación. Para calcular la incidencia de las comunicaciones de acontecimientos adversos procedentes de terceros países a través del número estimado de animales tratados, los titulares de autorizaciones de comercialización facilitarán información sobre el volumen de ventas de cada uno de sus medicamentos veterinarios, combinado para todos los terceros países según la especie de destino, y con respecto al mismo tamaño del envase o a un tamaño comparable.

vi. una lista de las medidas de gestión de riesgos y el resultado de las medidas de minimización de riesgos.

e. **anexo V:** más información sobre los acuerdos contractuales entre los titulares de autorizaciones de comercialización y terceros en relación con las actividades de farmacovigilancia:

i. Una lista de las actividades o servicios subcontratados por el titular de la autorización de comercialización a terceros para cumplir las obligaciones de farmacovigilancia e información sobre a quién se subcontratan las actividades o servicios, que incluya el nombre y la dirección de los subcontratistas, cuando proceda.

ii. Una lista de las tareas de la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia a que se refiere el artículo 78 del Reglamento (UE) 2019/6 que hayan sido externalizadas total o parcialmente y la información sobre a quién se subcontratan las actividades o servicios, incluidos el nombre y la dirección del subcontratista o subcontratistas, cuando proceda.

iii. Una lista de los contratos y acuerdos existentes con terceros, cuando proceda, incluidos los medicamentos y territorios de que se trate.

Reg. eje.2021/1281 Art.24. Este Reglamento de Ejecución también especifica las obligaciones de mantenimiento del archivo maestro por parte del TAC, entre las que destacan:

1. Deberá mantener actualizado el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia y, si fuera preciso, lo modificarán para tener en cuenta la experiencia adquirida y los progresos técnicos y científicos.
2. Garantizarán que la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia tenga acceso permanente al archivo maestro del sistema de

farmacovigilancia para desempeñar las tareas exigidas por el Reglamento (UE) 2019/6.

3. Se controlarán las versiones del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia y se indicará la fecha de su última actualización.
4. Consignarán en un registro cualquier modificación del contenido de la parte principal del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia realizada en los últimos cinco años. Los titulares de autorizaciones de comercialización indicarán en el registro la sección modificada, el tipo de cambio, la fecha, la persona responsable y, en su caso, el motivo de la modificación.
5. Presentarán, previa solicitud, una copia de su registro u otra parte solicitada del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia a las autoridades competentes o a la Agencia, según proceda, en un plazo de siete días.
6. notificarán a la autoridad competente pertinente o a la Agencia cualquier cambio en la información facilitada en el resumen del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia presentando una modificación de conformidad con el artículo 61 del Reglamento (UE) 2019/6.
7. Una vez finalizado formalmente el sistema descrito en el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia, los titulares de autorizaciones de comercialización conservarán una versión electrónica de este durante cinco años.

Reg.eje.2021/1281 Art.25 Por último, el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia estará ubicado en el lugar de la Unión en que el titular de la autorización de comercialización realiza sus principales actividades de farmacovigilancia, o bien en el lugar en que trabaja la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia.

Podrá almacenarse o ponerse a disposición en formato electrónico. El soporte utilizado para el almacenamiento o la puesta a disposición deberá seguir siendo legible a largo plazo.

El archivo maestro del sistema de farmacovigilancia estará permanente e inmediatamente disponible para inspección en el lugar donde se conserva. Si el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia se conserva en formato electrónico, basta con que los datos almacenados en formato electrónico estén directamente disponibles.

Responsable de farmacovigilancia

Al igual que el archivo maestro, de acuerdo al artículo 77 del Reglamento, entre las responsabilidades de farmacovigilancia del titular de la autorización de comercialización está la de designar a una o más personas cualificadas para

llevar a cabo las tareas contempladas en el artículo 78. Estas personas residirán y realizarán sus actividades en la Unión y estarán debidamente cualificadas y estarán a disposición permanente del titular de la autorización de comercialización. Se designará a una sola de estas personas cualificadas por archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.

La persona cualificada responsable de la farmacovigilancia deberá haber completado una formación de veterinario. Cuando no se haya completado tal formación, los titulares de autorizaciones de comercialización tomarán las medidas necesarias para garantizar que la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia reciba la asistencia de un veterinario de forma continua. Además, las cualificaciones y la formación de dicha persona cualificada incluirán experiencia documentada en el ámbito de la farmacovigilancia.

Reg. Eje 2021/1281. Art.3 Formación: Las personas cualificadas responsables de la farmacovigilancia velarán por que se lleven a cabo las siguientes tareas, recogidas en el Artículo 78 del Reglamento 2019/6:

- a. Elaborar y mantener el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.
- b. Asignar números de referencia del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia y comunicar dicho número de referencia a la base de datos de farmacovigilancia respecto de cada medicamento.
- c. Notificar a las autoridades competentes o a la Agencia, según corresponda, el lugar de la Unión donde la persona cualificada realiza sus actividades.
- d. Establecer y mantener un sistema para recoger y registrar todas las sospechas de acontecimientos adversos que se pongan en conocimiento del titular de la autorización de comercialización, de modo que puedan consultarse, por lo menos, en un punto de la Unión.
- e. Recopilar las notificaciones de sospechas de acontecimientos adversos a que se refiere el artículo 76, apartado 2, evaluándolos, cuando sea necesario, y registrándolos en la base de datos de farmacovigilancia.

Artículo 76 Comunicación y registro de sospechas de acontecimientos adversos, Apartado 2. Los titulares de autorizaciones de comercialización registrarán en la base de datos de farmacovigilancia todas las sospechas de acontecimientos adversos que les hayan sido comunicadas y que se hayan producido en la Unión o en un tercer país o que hayan sido publicadas en la literatura científica en relación con sus medicamentos veterinarios autorizados, sin demora y no más tarde de treinta días a partir de la recepción de la comunicación de sospecha de acontecimiento adverso.

- f. Garantizar que se dé una respuesta completa y rápida a toda solicitud de las autoridades competentes, o de la Agencia, de que se facilite información adicional necesaria para la evaluación de los riesgos y beneficios de un medicamento veterinario.

- g. Proporcionar a las autoridades competentes o a la Agencia, según corresponda, cualquier otra información pertinente para detectar un cambio de la relación beneficio-riesgo de un medicamento veterinario, incluida la correspondiente información sobre estudios de supervisión posteriores a la comercialización.
- h. Aplicar el proceso de gestión de señales y velar por que se hayan tomado medidas para el cumplimiento de responsabilidades a que se refiere el artículo 77, apdo. 4.

Artículo 77 Responsabilidades de farmacovigilancia del titular de la autorización de comercialización, apartado 4. El titular de la autorización de comercialización será responsable de la farmacovigilancia del medicamento veterinario cuya titularidad ostente y evaluará de forma continuada y con los medios oportunos la relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario y, de ser necesario, adoptará las medidas adecuadas.

- i. Supervisar el sistema de farmacovigilancia y garantizar que, cuando sea necesario, se elabore y aplique un plan de medidas preventivas o correctoras, y, en caso necesario, se efectúen modificaciones del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia.
- j. Velar por la formación continua de todo el personal del titular de la autorización de comercialización que realice actividades de farmacovigilancia.
- k. Comunicar a las autoridades competentes y a la Agencia cualquier medida reguladora que adopte un tercer país en relación con los datos de farmacovigilancia, en el plazo de veintiún días a partir de la recepción de dicha información.

La persona cualificada será el punto de contacto del titular de la autorización de comercialización en lo que respecta a las inspecciones de farmacovigilancia.

Inspección de los sistemas de farmacovigilancia de los titulares

El Reglamento 2019/6 establece en su Artículo 126 las Normas específicas para las inspecciones de farmacovigilancia. Establece la responsabilidad de las autoridades competentes y la EMA de garantizar que todos los archivos maestros del sistema de farmacovigilancia de la Unión sean comprobados a intervalos regulares y que los sistemas de farmacovigilancia se apliquen correctamente.

Las autoridades competentes de los Estados miembros en los que estén ubicados los archivos maestros del sistema de farmacovigilancia llevarán a cabo las inspecciones de dichos archivos y será denominada *Autoridad de Control*.

En el caso de los medicamentos veterinarios autorizados mediante procedimiento centralizado, la EMA coordinará y serán las autoridades competentes las que llevarán a cabo las inspecciones de los archivos maestros del sistema de farmacovigilancia.

Una autoridad competente podrá emprender iniciativas en materia de reparto de trabajo y delegación de responsabilidades con otras autoridades competentes para evitar duplicidades en las inspecciones de los sistemas de farmacovigilancia.

Los resultados de las inspecciones de farmacovigilancia quedarán registrados en la base de datos de farmacovigilancia de la Unión.

El Reglamento de Ejecución 2021/1281 de la Comisión en su Capítulo 5 y el módulo de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Veterinaria (VGVP) sobre Controles e Inspecciones de Farmacovigilancia complementan cómo deberán ser estas inspecciones.

Reg. Eje, 2021/1281 Art,8 Cabe mencionar primeramente la obligatoriedad de los TAC a llevar a cabo auditorías del sistema de farmacovigilancia a intervalos regulares basados en el riesgo para garantizar que dicho sistema cumple los requisitos establecidos en el Reglamento, así como para determinar su eficacia. En el archivo maestro se documentará una lista de las auditorías programadas y finalizadas, la cual incluirá las constataciones críticas y fundamentales pendientes.

Reg, Eje.Art.26 y Art.27: Los titulares de autorizaciones de comercialización deberán estar preparados para los controles de conformidad con el artículo 123 “Controles” del Reglamento (UE) 2019/6 y velarán por que también estén preparados para dichos controles:

- a. Las personas cualificadas responsables de la farmacovigilancia por ellos designadas
- b. Los representantes responsables de la comunicación de acontecimientos adversos por ellos designados de conformidad con el artículo 14, apartado 1, letras a) y l), y el artículo 77, apartado 3, del Reglamento (UE) 2019/6; cualquier otra persona física o jurídica que lleve a cabo actividades de farmacovigilancia de forma total o parcial, ya sea en nombre de los titulares de autorizaciones de comercialización o en colaboración con estos.

Reg.Eje 2021/1281 Artículo 14 Suministro de datos adicionales 1. A fin de posibilitar un análisis exhaustivo de las comunicaciones de acontecimientos adversos procedentes de terceros países, los titulares de autorizaciones de comercialización registrarán en la base de datos de la Unión los nombres y números de autorización correspondientes al mismo medicamento o, si el mismo medicamento no está autorizado en la Unión, a algún medicamento similar autorizado en la Unión, tal como se define en la Directriz 24 de la Cooperación Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos Veterinarios (VICH). Los titulares de autorizaciones de comercialización actualizarán la información cuando sea necesario.

Reg.2019/6 Artículo 77 Responsabilidades de farmacovigilancia del titular de la autorización de comercialización 3. El titular de la autorización de comercialización designará a un representante local o regional para la recepción de los informes de sospechas de acontecimientos adversos, que pueda comunicarse en las lenguas de los Estados miembros de que se trate.

Los titulares de autorizaciones de comercialización podrán ser inspeccionados en el lugar donde se encuentre el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia o en cualquier otro emplazamiento de las personas inspeccionadas (las que acabamos de mencionar). En el caso de un tercero que lleve a cabo actividades de farmacovigilancia, el lugar que vaya a inspeccionarse podrá estar situado dentro o fuera de la Unión.

Artículo 79, apartado 6. La autoridad competente o a la Agencia, según corresponda, podrá pedir en cualquier momento al titular de la autorización de comercialización que presente una copia del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia. Dicho titular presentará tal copia, a más tardar, siete días a partir de la recepción de la solicitud

Además, facilitarán la información necesaria que soliciten las autoridades competentes o la EMA de conformidad con el artículo 79, apartado 6, del Reglamento (UE) 2019/6 para las inspecciones:

1. Las inspecciones de farmacovigilancia realizadas podrán llevarse a cabo in situ o a distancia (inspecciones remotas). También podrán ser inspecciones rutinarias o específicas; podrán centrarse en medicamentos concretos o en el sistema general de farmacovigilancia.
2. Las inspecciones de rutina son inspecciones programadas con anticipación como parte de los programas de inspección, sin la necesidad que haya un desencadenante concreto para iniciar estas inspecciones. El alcance de tales inspecciones debe incluir los siguientes elementos, según corresponda:
 - a. Recopilación, notificación y registro de sospechas de acontecimientos adversos (SAA) de medicamento veterinario.
 - b. Seguimiento continuo de la relación beneficio-riesgo.
 - c. Sistema de farmacovigilancia.

Este enfoque permitirá determinar la frecuencia, el alcance y la amplitud de las inspecciones

Las inspecciones específicas se llevan a cabo cuando se reconoce un factor desencadenante y se considera que una inspección es una forma adecuada de examinar los problemas. Es más probable que las inspecciones dirigidas se centren en procesos de farmacovigilancia específicos o que incluyan un examen de los problemas de cumplimiento identificados y su impacto para un producto específico, aunque también podrán llevarse a cabo inspecciones completas del sistema como resultado de un disparador.

3. Las inspecciones dirigidas pueden surgir cuando se identifican uno o más de los desencadenantes, por ejemplo:
 - a. Un cambio en el balance beneficio-riesgo del producto.
 - b. Un incumplimiento en las obligaciones de notificación (entre otros).
 - c. Incumplimiento de requerimientos de las autoridades.
 - d. Incumplimiento de compromisos.
 - e. Incumplimiento en la implementación o implementación inadecuada de acciones correctivas y preventivas

Ante una inspección, los titulares de autorizaciones de comercialización:

- a. Presentarán pruebas de que disponen de personal, sistemas e instalaciones para cumplir sus obligaciones de farmacovigilancia y de que están preparados para ser inspeccionados en cualquier momento.
- b. Presentarán pruebas relativas a sus acuerdos contractuales, incluida una descripción clara de las funciones y responsabilidades de los terceros a los que se subcontraten actividades de farmacovigilancia, así como disposiciones para su inspección y auditoría.
- c. Demostrarán que el sistema de farmacovigilancia cumple la legislación o las directrices pertinentes en materia de farmacovigilancia.
- d. Proporcionarán información sobre la gestión del plan de medidas correctoras y preventivas y demostrarán la funcionalidad y la aplicación de cualquier gestión de cambios.

La autoridad competente o la EMA podrán exigir a los titulares de autorizaciones de comercialización que comuniquen el plan de medidas correctoras y preventivas (CAPA) Reg.eje.2021/1281 Artículo 9 Medidas correctoras y preventivas y gestión de cambios.

Cuando se identifica un incumplimiento de las obligaciones de farmacovigilancia durante una inspección, se debe requerir un seguimiento hasta que se complete un plan de acción correctivo y preventivo.

Se podrá realizar una re-inspección de forma rutinaria como parte de un programa de inspección de rutina, evaluando los factores de riesgo para priorizar las re-inspecciones. Una re-inspección temprana puede tener lugar: a) cuando se haya identificado un incumplimiento significativo, b) cuando sea necesario verificar las acciones tomadas para abordar los hallazgos y evaluar el cumplimiento continuo de las obligaciones; y c) cuando se sabe, a partir de una inspección anterior, que la parte inspeccionada no implementó las acciones correctivas y preventivas adecuadas en respuesta a una inspección anterior.

En España, las inspecciones de Farmacovigilancia se llevan a cabo por el departamento de Inspección y control de la AEMPS, pero pueden estar delegadas a las CCAA.

En conclusión, la legislación de la UE tiene como objetivo último proteger la salud pública, la sanidad animal y el medio ambiente, a través de un seguimiento continuo del balance beneficio-riesgo de los medicamentos, y mediante la plena participación de los TACs y las autoridades competentes.

Capítulo VI

Sospechas de acontecimientos adversos ¿Qué hacer?

El Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE, entró en aplicación en enero del 2022. Este regula, a nivel de la UE, la introducción en el mercado, la fabricación, la importación, la exportación, el suministro, la distribución, la farmacovigilancia y el control y uso de estos medicamentos.

Este nuevo marco legislativo ha introducido importantes cambios en materia de farmacovigilancia, entre los que destacan:

- Busca centrarse en los riesgos y disminuir la carga administrativa para los Titulares de las Autorizaciones de Comercialización (TAC) y para las Autoridades competentes.
- Se basa en el Proceso de Gestión de Señales (PGS).
- Modifica los ritmos de notificación de sospechas de acontecimientos adversos (SAA).
- Eliminación de los informes periódicos de seguridad (IPS).
- Adopción de las Buenas Prácticas de farmacovigilancia (VGVP).
- Adopción del Archivo Maestro del Sistema de FV (AMSF) en sustitución de la DDPS.
- Se intensificarán las Inspecciones de farmacovigilancia.

La recogida de información sobre las sospechas de acontecimientos adversos debe contribuir al buen uso de los medicamentos veterinarios, por ello, el Reglamento 2019/6 ha incluido cambios sustanciales en la manera de notificar, gestionar y analizar los datos sobre acontecimientos adversos. Actualmente el Proceso de Gestión de Señales se considera la “Regla de Oro” en farmacovigilancia veterinaria para la evaluación continua del balance beneficio/riesgo de los medicamentos veterinarios.

El Reglamento de Ejecución (UE) 2021/1281 de la Comisión de 2 de agosto de 2021 por el que se establecen disposiciones de aplicación del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a las buenas prácticas de farmacovigilancia y al formato, el contenido y el resumen del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia para medicamentos veterinarios.

A nivel europeo, además, se han desarrollado una serie de guías de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Veterinaria (VGVP) que actualmente constan 5 módulos y 1 anexo, destacando el módulo de Registro y recopilación de sospechas de acontecimientos adversos de medicamentos veterinarios y el módulo de Gestión de señales.

A nivel nacional, el Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente, establece que el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, como órgano colegiado integrado por representantes de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación y de las comunidades autónomas, unificará los criterios de funcionamiento y evaluará las señales detectadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.

Acontecimientos adversos

El Reglamento 2019/6 establece el sistema de Farmacovigilancia de la Unión. Este sistema lo conforman los Estados miembros, la Comisión, la EMA y los titulares de autorizaciones de comercialización que, de acuerdo al Artículo 73, colaborarán para establecer y mantener un sistema de farmacovigilancia de la Unión para ejercer funciones de farmacovigilancia en relación con la seguridad y la eficacia de los medicamentos veterinarios autorizados con el fin garantizar la evaluación continuada de la relación beneficio-riesgo.

Reg 2019/6_Art.73: (diferenciar entre el Sistema de farmacovigilancia de la Unión y el sistema de farmacovigilancia que cada TAC tiene que tener en referencia a sus medicamentos veterinarios autorizados).

Las autoridades competentes, la EMA y los titulares de autorizaciones de comercialización tomarán las medidas necesarias para poner a disposición medios para notificar y fomentar la notificación de los siguientes tipos de sospechas de acontecimientos adversos:

- a. Cualquier reacción desfavorable y no intencionada en cualquier animal a un medicamento veterinario.
- b. Cualquier observación de falta de eficacia de un medicamento veterinario tras su administración a un animal, tanto si se produjo como si no de conformidad con el resumen de las características del medicamento.
- c. Cualquier incidente medioambiental observado tras la administración de un medicamento veterinario a un animal.
- d. Cualquier reacción nociva en personas expuestas a un medicamento veterinario.
- e. Cualquier constatación de una sustancia farmacológicamente activa o de

un residuo marcador en un producto de origen animal que supere los límites máximos de residuos establecidos con arreglo al Reglamento (CE) no 470/2009 después de haberse respetado el tiempo de espera establecido.

- f. Cualquier sospecha de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento veterinario.
- g. Cualquier reacción desfavorable y no intencionada en un animal a un medicamento de uso humano.

Todas las sospechas de acontecimientos adversos se registran en la base de datos de farmacovigilancia de la Unión (EVVet3, de EudraVigilance Veterinary); que está interconectada con la base de datos de productos de la Unión (UPD).

De acuerdo con el Art.76 del Reglamento 2019/6, los agentes que tienen obligación de registrar en EVVET las SAA son:

1. Las autoridades competentes registrarán en la base de datos de farmacovigilancia todas las sospechas de acontecimientos adversos que les hayan sido comunicadas y que se hayan producido en el territorio de su Estado miembro, en un plazo de 30 días a partir de la recepción de la comunicación de sospecha de acontecimiento adverso.
2. Los titulares de autorizaciones de comercialización registrarán en la base de datos de farmacovigilancia todas las sospechas de acontecimientos adversos que les hayan sido comunicadas y que se hayan producido en la Unión o en un tercer país o que hayan sido publicadas en la literatura científica en relación con sus medicamentos veterinarios autorizados, sin demora y no más tarde de 30 días a partir de la recepción de la comunicación de sospecha de acontecimiento adverso.

Además, el Real Decreto 1157/2021 establece que las CCAA y los profesionales sanitarios deberán notificar toda SAA de la que tengan conocimiento y enviarla lo más rápidamente posible, y en todo caso, en un plazo máximo de 20 y 15 días respectivamente, a la AEMPS o al TAC.

Los titulares de autorizaciones de comercialización deben disponer de procedimientos escritos y formularios de recogida de datos para garantizar la recogida de acontecimientos adversos.

Recopilación de sospechas de acontecimientos adversos

De acuerdo a las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia y teniendo en cuenta el módulo de Registro y recopilación de sospechas de acontecimientos adversos de medicamentos

Las notificaciones de sospechas de acontecimientos adversos asociados con medicamentos veterinarios autorizados pueden proceder de fuentes no solicitadas o solicitadas.

Englobados en los Informes no solicitados se encuentran las notificaciones efectuadas directamente por la fuente de información y de forma espontánea (veterinarios, profesionales sanitarios, ganaderos, dueños de mascotas o público en general) que envían la notificación al TAC o a la autoridad competente del Estado Miembro en el que ha ocurrido el acontecimiento adverso.

Un informe espontáneo es una comunicación no solicitada por parte de un veterinario u otro profesional sanitario o un miembro del público en general a una autoridad nacional competente, titular de una autorización de comercialización u otra organización (por ejemplo, centro regional de farmacovigilancia, centro de control de intoxicaciones) que describe una o más sospechas de acontecimientos adversos observados en un animal o varios animales o en un ser humano o en el medio ambiente tras la exposición a uno o más medicamentos. No deriva de un estudio ni de ningún sistema organizado de recogida de datos. También se consideran informes no solicitados los Informes procedentes de búsquedas en la literatura científica o procedente de medios no médicos, internet o digitales.

Reg. eje. Art 13.3: Los titulares de autorizaciones de comercialización realizarán un seguimiento periódico de la literatura científica para detectar cualquier acontecimiento adverso relacionado con sus medicamentos veterinarios. El método y la frecuencia del seguimiento de la literatura tendrán en cuenta el enfoque basado en el riesgo. Como mínimo, el método abarcará los siguientes temas: el principio activo, el tipo de medicamento, la estabilidad en el número y la incidencia de las comunicaciones observadas a lo largo del tiempo en el mercado y la estabilidad del perfil de farmacovigilancia.

Módulo BPFv: Los titulares de autorizaciones de comercialización deben examinar periódicamente Internet o los medios digitales bajo su gestión o responsabilidad para detectar cualquier informe de sospecha de eventos adversos.

Los informes solicitados proceden de estudios clínicos de medicamentos veterinarios autorizados (por ejemplo, estudios clínicos realizados para investigar una nueva indicación, una nueva especie, nuevos métodos de administración o nuevas combinaciones) y estudios de postautorización solicitados por la autoridad competente.

Reg, Art.76.4 Las autoridades competentes podrán solicitar al titular de una autorización de comercialización de medicamentos veterinarios autorizados que recoja datos específicos de farmacovigilancia, y que realice estudios de supervisión posteriores a la comercialización. La autoridad competente motivará con detalle la solicitud, fijará un plazo adecuado e informará de ello a las demás autoridades competentes y a la Agencia.

Reg.Eje.Art.10 Además, el TAC dispondrá de un sistema de gestión de documentos, que incluirá un sistema de gestión de registros para recibir, registrar, cotejar y evaluar la información sobre acontecimientos adversos y registrar la información relativa a la seguridad.

La descripción del sistema de gestión de registros para registrar los acontecimientos adversos y la información relativa a la seguridad en la sección D del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia incluirá la siguiente información: a) el tipo de sistema de gestión de registros utilizado para las comunicaciones de acontecimientos adversos, incluido el nombre de la base de datos utilizada, si procede; b) el lugar en que se mantiene el sistema de gestión de registros; c) la descripción de la funcionalidad del sistema de gestión de registros; d) la responsabilidad operativa del personal responsable del sistema de gestión de registros; y e) el resumen de la evaluación de su idoneidad para el uso previsto.

Los titulares de autorizaciones de comercialización podrán utilizar la base de datos de farmacovigilancia de la Unión (EVVet) como sistema electrónico de gestión de registros con el fin de registrar acontecimientos adversos. En tal caso, la sección D del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia indicará que el sistema de gestión de registros utilizado es la base de datos de farmacovigilancia de la Unión.

Reg. Eje. Art.11: Los titulares de autorizaciones de comercialización recopilarán todas las sospechas de acontecimientos adversos procedentes de cualquier fuente, dentro o fuera de la Unión, y mantendrán registros detallados de ellas. Tales registros incluirán:

- a. Estudios de supervisión posteriores a la comercialización y documentación relativa a sus medicamentos veterinarios.
- b. Así como sospechas de acontecimientos adversos relacionados con el uso de sus medicamentos veterinarios al margen de los términos de la autorización de comercialización.

Reg. Eje. Art.12: La información relativa a las sospechas de acontecimientos adversos se registrará y codificará utilizando normas acordadas internacionalmente. Los registros de acontecimientos adversos incluirán, como mínimo, lo siguiente:

- a. Un informador o fuente identificable (incluido el código de país) En cumplimiento con la Ley de protección de datos, se anonimizan los datos personales enviados a la base de datos (iniciales del nombre y apellido + dos primeros dígitos del código postal, o withheld o unknown).
- b. Datos sobre animales, personas o entornos identificables afectados (incluyendo los animales o personas expuestos directa e indirectamente, crías, contactos estrechos, etc).
- c. Denominaciones de los medicamentos veterinarios o humanos, pudiendo registrarse con el nombre comercial, parte del nombre comercial (por

ejemplo, si no se conoce las presentaciones) o incluso por los principios activos. En el caso de medicamentos de uso humano se registrarán incluyendo “(human)” después del nombre del medicamento.

- d. Detalles sobre los acontecimientos adversos incluyendo los signos clínicos, hallazgos de laboratorio, o síntomas en el caso de personas.

Cuando el nombre del medicamento no figure en la comunicación inicial de la fuente principal, los titulares de autorizaciones de comercialización harán esfuerzos razonables para:

1. Obtener el nombre o, al menos, una parte del nombre comercial del medicamento de que se trate. Si ni el nombre ni los nombres comerciales son conocidos ni pueden obtenerse, se registrará el nombre de los principios activos en el sistema de gestión de registros.
2. Solicitar más información, según sea necesario, a fin de posibilitar la investigación de las sospechas de acontecimientos adversos, incluidos los resultados de pruebas diagnósticas adecuadas, para garantizar que los datos sobre acontecimientos adversos comunicados sean exhaustivos.

Reg. Eje.Art.13: Para el registro de los AA, se utilizará una lengua habitual en el ámbito de la ciencia médica para registrar la información no codificada en la base de datos de farmacovigilancia de la Unión, incluida la relativa a acontecimientos adversos procedentes de fuera de la Unión.

Dicha información (relativa a las sospechas de acontecimientos adversos) se registrará y codificará utilizando las normas acordadas en la “Veterinary International Conference Harmonization” (VICH), incluida la terminología VedDRA, que es un diccionario de términos médicos para codificar acontecimientos adversos en personas y animales, y que permite codificar de manera estandarizada los acontecimientos adversos.

De acuerdo a las BPF (módulo de Registro y recopilación de sospechas de acontecimientos adversos de medicamentos Veterinarios) sólo las notificaciones de sospechas de acontecimientos adversos que contengan estos datos mínimos serán válidas para su registro en EVVET3, considerándose el día 0 (Original Receive Date) a la fecha de recepción de la información, que será el punto de referencia para el plazo de registro.

Es esencial que los TAC y las autoridades competentes nacionales proporcionen tantos detalles como sea posible, incluida toda la información clínica relevante para facilitar su evaluación.

A pesar de que la directriz VIVH GL24 exige la clasificación de una notificación de sospecha de acontecimiento adversos como grave o no grave, todos los informes se SAA serán considerados para la detección de señales. Será en la fase de

priorización en la que dicha clasificación tome relevancia. Tanto como los datos mínimos de cada notificación de SAA, la narrativa del caso es muy importante y debe contener toda la información clínica y relacionada relevante conocida proporcionada por el informante principal, con una secuencia lógica, en orden cronológico y evitando acrónimos. La narración del caso debe servir como un informe de caso completo y exhaustivo. Se utilizará la terminología VeDDRA y debe evitarse el uso de abreviaturas y siglas. Por ejemplo:

1. Descripción del acontecimiento adverso.
2. Número de animales y sus características (raza, edad).
3. Gravedad/intensidad.
4. Fecha de inicio y fin.
5. Desenlace.
6. Medidas tomadas.
7. Enfermedades de base.
8. Medicación concomitante.
9. Resultados de analíticas o necropsias.
10. El idioma siempre será el inglés.

En el caso de recibir información adicional sobre un caso se mandará un seguimiento a EV- VET3 haciendo referencia al número de caso y con el mismo plazo de 30 días naturales desde la recepción de la información.

El antiguo sistema de causalidad ABON no es aplicable desde la entrada en vigor del Reglamento 2019/6, ya que, con el proceso de gestión de señales como principal herramienta de farmacovigilancia, no se considera necesario que los TAC o las autoridades competentes indiquen su causalidad, porque todos los medicamentos incluidos en el acontecimiento adverso serán considerados sospechosos, pero es aconsejable dejar constancia en la narrativa la valoración de la fuente primaria.

La calidad de los datos de los casos de los acontecimientos adversos notificados a EVVET3 es esencial para su posterior análisis durante el proceso de Detección de Señales, que es la base actual del análisis de los datos de seguridad y eficacia posteriores a la comercialización de los medicamentos.

Eudravigilance cuenta con un sistema de validación que muestra al usuario los posibles errores como falta de datos mínimos o errores en la codificación de los campos, aun así, el juicio clínico a la hora de notificar el caso es imprescindible para conseguir casos con una buena calidad de los datos.

Aun así y de forma voluntaria, algunas Agencias Nacionales revisan que la calidad de los datos sea correcta, que no haya campos en blanco, o que la terminología VedDRa sea la adecuada. Esto es importante para la fase detección de la señal del PGS que haga el TAC.

En dicha fase, se aplican métodos estadísticos que buscan desproporcionalidades estadísticas y te dicen si hay o no señal/hipótesis (medicamento-AA). Para refutar si esa señal es realmente una señal o no lo es, revisan caso por caso todos los AA que se han tenido en cuenta emitir/detectar la señal.

Evaluación de los acontecimientos adversos

Reg 2019/6 Art.81 y Reg.Eje Art.17. De forma continuada, los titulares de autorizaciones de comercialización llevarán a cabo un proceso de gestión de señales para sus medicamentos veterinarios. En caso necesario, tendrá en cuenta los datos de ventas y otros datos de farmacovigilancia pertinentes de los que quepa razonablemente esperar que conozcan y que puedan ser útiles para dicho proceso de gestión de señales. Esos datos pueden incluir la información científica obtenida de revistas de literatura científica.

Reg.2019/6. Art.79.1. Las autoridades competentes establecerán los procedimientos necesarios para evaluar los resultados del proceso de gestión de señales registrados en la base de datos de farmacovigilancia con arreglo al artículo 81, apartado 2, así como las sospechas de acontecimientos adversos de las que hayan sido informadas, estudiarán las opciones para la gestión de los riesgos y adoptarán las medidas que resulten oportunas a que se refieren los artículos 129, 130 y 134 en relación con las autorizaciones de comercialización.

En su art. 4.41, el Reglamento 2019/6 define el «Proceso de Gestión de Señales» (PGS) como el proceso dirigido a realizar un seguimiento activo de los datos de farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios, al objeto de evaluar los datos de farmacovigilancia y determinar si hay algún cambio de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos veterinarios, con vistas a detectar riesgos para la salud pública, la sanidad animal o la protección del medio ambiente.

El proceso de gestión de señales constará, como mínimo, de procesos de farmacovigilancia para la detección, priorización, validación y evaluación de señales, y para la documentación de los resultados. Cuando los titulares de una autorización de comercialización sean responsables del mismo medicamento veterinario o de un medicamento similar, tal como se define en la Directriz 24 del VICH, autorizado en distintos Estados miembros a través de diferentes procedimientos de autorización, el proceso de gestión de señales podrá llevarse a cabo a nivel del principio activo para todos los medicamentos combinados.

El objetivo del proceso de detección de señales es establecer asociación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, y asegurar balance beneficio-riesgo positivo.

Reg. Eje Art. 17-20. Los titulares de autorizaciones de comercialización gestionarán las señales aplicando un enfoque basado en el riesgo y realizarán un seguimiento de los datos con una frecuencia proporcional al riesgo identificado.

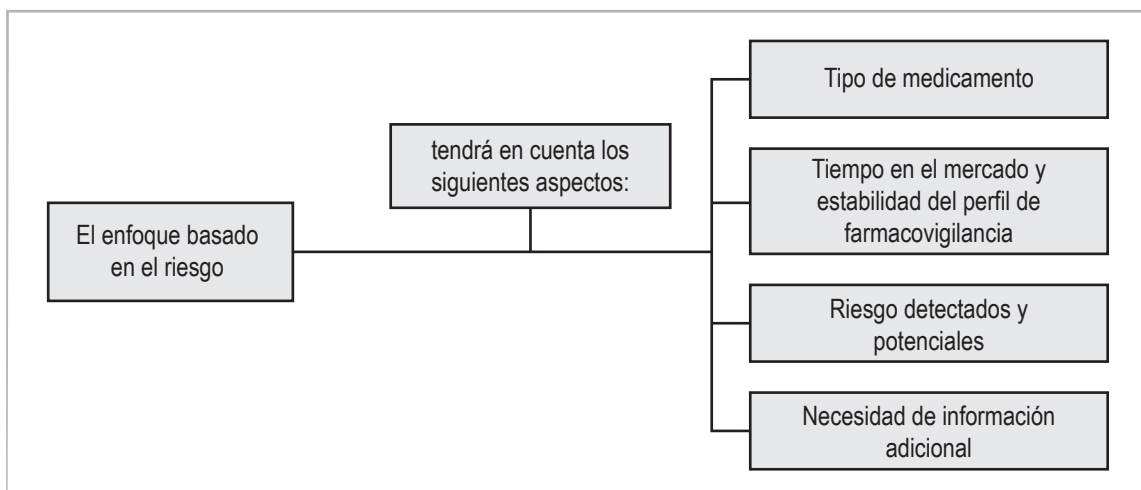


Figura 7. Aspectos del enfoque en riesgo en la gestión de farmacovigilancia veterinaria. **Fuente:** elaboración propia a partir del reglamento 2019/6

Se aplicará el enfoque basado en el riesgo, ver figura 7, para determinar la metodología, el alcance y la frecuencia del proceso de gestión de señales y se documentará el razonamiento.

La evaluación de las señales analizará y evaluará el impacto potencial de una señal en la relación beneficio-riesgo de un medicamento y permitirá la comparación relativa entre diferentes medicamentos o grupos de medicamentos, la cual incluirá el análisis a nivel del principio activo y los análisis estratificados.

El titular de la autorización de comercialización registrará, al menos una vez al año, todos los resultados del proceso de gestión de señales, incluida una conclusión sobre la relación beneficio-riesgo, y, en su caso, las referencias a la literatura científica pertinente en la base de datos de farmacovigilancia.

Adopción de medidas reguladoras en farmacovigilancia veterinaria

La adopción de medidas reguladoras basada en una única notificación individual es muy poco frecuente, pero podría realizarse en el caso de reacciones adversas graves en personas, o de que por la naturaleza del acontecimiento adverso se considere que la información disponible es suficiente como para adoptar medidas reguladoras.

Reg.2019/6. Art.79.1. Las autoridades competentes establecerán los procedimientos necesarios para evaluar los resultados del proceso de gestión de señales registrados en la base de datos de farmacovigilancia con arreglo al artículo 81, apartado 2, así como las sospechas de acontecimientos adversos de las que hayan sido informadas, estudiarán las opciones para la gestión de los riesgos y adoptarán las medidas que resulten oportunas a que se refieren los artículos 129, 130 y 134 en relación con las autorizaciones de comercialización.

La adopción de medidas reguladoras puede ser necesaria en ocasiones tras un defecto de calidad, como consecuencia de hallazgos críticos en una inspección, tras el análisis de una NUI (non-urgent information system) o una RA (alerta rápida), o en los casos de referrals (procedimiento de remisión en interés de la Unión).

- 1) Carta de comunicación a los profesionales sanitarios u otras medidas adicionales de necesarias de minimización de riesgos para optimizar el uso seguro de sus medicamentos veterinarios. (ejemplo. formación a delegados, veterinarios, ganaderos, etc).

Reg.2019/6.Art.79. Las autoridades competentes y la EMA harán pública toda la información importante sobre acontecimientos adversos relacionados con el uso de un medicamento veterinario. Lo harán de forma oportuna, a través de cualquier medio de comunicación, con aviso previo o simultáneo al titular de la autorización de comercialización.

- 2) Cuando la información disponible actualmente es insuficiente para concluir sobre una posible asociación causal, pero se espera que más información proporcione evidencia que pueda cambiar esta conclusión.

Reg.2019/6. Art 76: La EMA en el caso de medicamentos centralizados o la autoridad competente en caso de medicamentos autorizados a nivel nacional podrán solicitar al titular de una autorización de comercialización de medicamentos veterinarios autorizados por el procedimiento centralizado, o de medicamentos veterinarios autorizados a nivel nacional en caso de que estén sujetos a una remisión en interés de la Unión contemplada en el artículo 82, que recoja datos específicos de farmacovigilancia además de los datos enumerados en el artículo 73, apartado 2, y que realice estudios de supervisión posteriores a la comercialización. La EMA motivará con detalle la solicitud, fijará un plazo adecuado e informará de ello a las autoridades competentes.

Además, Reg.2019/6. Art.79 entre las responsabilidades de las autoridades competentes está la de imponer requisitos específicos a los veterinarios y demás profesionales sanitarios en lo que respecta a la comunicación de sospechas de acontecimientos adversos. La EMA podrá organizar reuniones o una red de grupos de veterinarios u otros profesionales sanitarios cuando haya una necesidad específica de recoger, cotejar o analizar datos específicos de farmacovigilancia.

Llevar a cabo estudios post autorización tienen por objetivo monitorizar el uso del medicamento y determinar si existe una relación causal entre el AA notificado y el medicamento.

- 3) Si la evidencia disponible respalda una asociación causal que resulta en un cambio en el beneficio-riesgo o un nuevo riesgo:

Un cambio de la relación beneficio-riesgo puede ser debido a:

- La aparición de un signo nuevo no identificado previamente (un nuevo riesgo).
- Aumento en la frecuencia de un signo clínico particular, en comparación con la frecuencia esperada de ese signo.
- Cambio en la gravedad, intensidad o duración de un signo clínico que ya esté reflejado en el SPC o el prospecto.
- Cuando se sospecha un posible impacto en la salud pública o en la sanidad animal o en el medio ambiente.

Mediante una modificación con evaluación, realizarán algún cambio en los textos del medicamento (en la ficha técnica y el prospecto) generalmente en los apartados relativos a (ejemplos frecuentes):

- Reacciones adversas: añadiendo signos clínicos o cambiando la frecuencia de los signos que ya figuran.
- Indicaciones: introduciendo alguna restricción.
- Posología: generalmente una reducción de la dosis recomendada.
- Precauciones especiales que debe tomar la persona que administra el producto o relativas a
- los animales, en ciertas especies, por ejemplo.
- Contraindicaciones: no administrar en una determinada especie, o animales que padezcan una enfermedad concomitante, o no administrar de manera concomitante con otros medicamentos, por ejemplo: Sobredosis: añadir signos o cuadros clínicos observados tras la sobredosificación.
- Uso durante la gestación o lactación: si se ha observado que no debe administrarse en un momento de la gestación, por ejemplo.

Reg.2019/6. Art.77. 10. Sobre la base de la evaluación de los datos de farmacovigilancia y cuando sea necesario, el titular de la autorización de comercialización presentará sin dilación indebida una solicitud de modificación de los términos de una autorización de comercialización de conformidad con el artículo 62.

RD1157/2021. Art.46.1 La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, podrá modificar o restringir las condiciones de autorización de comercialización o del registro, de uso y/o de prescripción de un medicamento por las razones indicadas en el Reglamento (UE) 2019/6 o en este

4) Suspensión temporal de la autorización de comercialización.

Reg.2019/6. Art.134. Prohibición del suministro de medicamentos veterinarios.

En caso de riesgo para la salud pública, la sanidad animal o el medio ambiente, la autoridad competente o, en el caso de medicamentos veterinarios autorizados por el procedimiento centralizado, la Comisión prohibirán el suministro de un medicamento veterinario y exigirán al titular de la autorización de comercialización o a los proveedores que dejen de suministrar dicho medicamento veterinario o lo retiren del mercado si se cumple cualquiera de las condiciones siguientes:

- a) La relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario ya no es positiva.
- b) La composición cualitativa o cuantitativa del medicamento veterinario no corresponde a la del resumen de las características del medicamento.
- c) El tiempo de espera recomendado es insuficiente para garantizar la seguridad alimentaria.
- d) No se efectuaron los controles de calidad según los métodos previstos en la autorización de comercialización.
- e) El etiquetado incorrecto podría entrañar un riesgo grave para la salud pública o la sanidad animal.

Las autoridades competentes o la Comisión podrán limitar la prohibición de suministro y la retirada del mercado a los lotes de fabricación objeto del medicamento veterinario afectado.

5) Retirada de ciertos lotes del mercado, por ejemplo, en problemas de calidad.

Reg.2019/6. Art.134. Prohibición del suministro de medicamentos veterinarios.

En caso de riesgo para la salud pública, la sanidad animal o el medio ambiente, la autoridad competente o, en el caso de medicamentos veterinarios autorizados por el procedimiento centralizado, la Comisión prohibirán el suministro de un medicamento veterinario y exigirán al titular de la autorización de comercialización o a los proveedores que dejen de suministrar dicho medicamento veterinario o lo retiren del mercado si se cumple cualquiera de las condiciones siguientes:

- a) La relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario ya no es positiva.
- b) La composición cualitativa o cuantitativa del medicamento veterinario no corresponde a la del resumen de las características del medicamento.
- c) El tiempo de espera recomendado es insuficiente para garantizar la seguridad alimentaria.
- d) No se efectuaron los controles de calidad según los métodos previstos en la autorización de comercialización.
- e) El etiquetado incorrecto podría entrañar un riesgo grave para la salud pública o la sanidad animal.

Las autoridades competentes o la Comisión podrán limitar la prohibición de suministro y la retirada del mercado a los lotes de fabricación objeto del medicamento veterinario afectado.

6) Suspensión definitiva o revocación de la autorización de comercialización en casos graves Reg.2019/6. Art.130. La autoridad competente o, en el caso de autorizaciones de comercialización concedidas por el procedimiento centralizado, la Comisión suspenderá o revocará la autorización de comercialización o pedirá al titular de la autorización de comercialización que presente una solicitud de modificación de sus términos cuando la relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario ya no sea positiva o sea insuficiente para garantizar la seguridad alimentaria.

La autoridad competente o, en el caso de autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo al procedimiento centralizado, la Comisión podrá

suspender o revocar la autorización de comercialización o pedir a su titular que presente una solicitud de modificación de los términos de esta, según proceda, por uno o varios de los siguientes motivos:

- a) El titular de la autorización de comercialización no cumple los requisitos referentes a las Responsabilidades de los titulares de autorizaciones de comercialización, establecidos en el artículo 58.
- b) El titular de la autorización de comercialización no cumple los requisitos referentes a las pruebas de la calidad de los medicamentos veterinarios, establecidos en el artículo 127.
- c) El sistema de farmacovigilancia establecido con arreglo al artículo 77, apartado 1, es inadecuado.
- d) El titular de la autorización de comercialización no cumple con sus obligaciones con arreglo al artículo 77.
- e) La persona cualificada responsable de la farmacovigilancia no cumple con sus funciones con arreglo al artículo 78.

RD1157/2021. Art. 43. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá acordar la suspensión o revocación de la autorización de comercialización o registro de un medicamento en los supuestos establecidos en el Reglamento (UE) 2019/6 y en este real decreto.

Sin perjuicio de lo establecido en el artículo 109 del texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá suspender cautelarmente y ordenar la retirada del mercado de uno o más lotes del medicamento, según corresponda, cuando concurren las causas previstas en el apartado anterior.

El TAC:

Reg.2019/6. Art.77.4. El titular de la autorización de comercialización será responsable de la farmacovigilancia del medicamento veterinario cuya titularidad ostente y evaluará de forma continuada y con los medios oportunos la relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario y, de ser necesario, adoptará las medidas adecuadas.

Reg 2019/6 Art 81.2. Cuando el resultado del proceso de gestión de señales detecte un cambio de la relación beneficio-riesgo o un nuevo riesgo, *los titulares de autorizaciones de comercialización* lo notificarán sin demora, y a más tardar en un plazo de 30 días, a las autoridades competentes o a la EMA, según corresponda, y adoptarán las medidas necesarias, las cuales incluirán, en caso necesario, la presentación sin dilación indebida, de una solicitud de modificación de los términos de una autorización de comercialización de conformidad con el artículo 62 (modificación con evaluación).

Además, Reg.Eje.Art.9 Los titulares de autorizaciones de comercialización deben disponer de un proceso para gestionar las medidas correctoras y preventivas, importante a fin de mitigar cualquier desviación detectada en las auditorías, las tareas operativas diarias y los resultados de las inspecciones. Las medidas correctoras y preventivas asociadas se documentarán para los últimos cinco años.

Los planes de medidas correctoras y preventivas solicitados por la autoridad competente documentarán por escrito un proceso eficaz, en el que se aborden y minimicen sistemáticamente los riesgos o defectos detectados. Incluirán un análisis de las causas profundas, abordarán posibles medidas correctoras y preventivas claras, los plazos de actuación y la comunicación dirigida a las partes interesadas pertinentes. Los titulares de autorizaciones de comercialización realizarán un seguimiento de las medidas correctoras y preventivas y evaluarán su eficacia. Se evaluará cualquier cambio asociado a dichas medidas. La gestión de cambios facilitará un proceso de cambio controlado que incluya el seguimiento y la documentación de la eficacia de las medidas correctoras o preventivas, así como la comunicación dirigida a las partes interesadas pertinentes.

En conclusión, los procedimientos establecidos para la notificación y evaluación de efectos adversos constituyen uno de los grandes pilares de la farmacovigilancia veterinaria.

El objetivo de la farmacovigilancia es minimizar o evitar los riesgos para así garantizar un adecuado balance beneficio/riesgo de los medicamentos veterinarios; y, en los casos en los que fuese necesario, adoptar las medidas cautelares que garanticen con la máxima antelación la salud de las personas, de los animales y del medio ambiente.

Estas medidas cautelares irán desde la modificación de las condiciones de autorización de comercialización (ficha técnica) u otras medidas de minimización de riesgos, y la suspensión temporal de la autorización de comercialización, hasta la suspensión definitiva de la autorización de comercialización.

La farmacovigilancia consiste, por tanto, en realizar un seguimiento continuo de la seguridad y eficacia de los medicamentos veterinarios durante la comercialización en las diferentes condiciones de uso reales, situación que es imposible abordar en las fases previas al registro.

Capítulo VII

Detectar las señales a tiempo clave del éxito

El Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE, entró en aplicación en enero del 2022. Este regula, a nivel de la UE, la introducción en el mercado, la fabricación, la importación, la exportación, el suministro, la distribución, la farmacovigilancia y el control y uso de estos medicamentos.

Este Reglamento define la «farmacovigilancia» como la ciencia y las actividades vinculadas a la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de las sospechas de acontecimientos adversos o cualquier otro problema relacionado con un medicamento. El Reglamento 2019/6 supone un *cambio radical* en la manera de analizar los datos de farmacovigilancia, eliminando los antiguos Informes Periódicos de Seguridad del Volumen 9B y poniendo el foco en el proceso de detección de señales. Así, actualmente el Proceso de Gestión de Señales se considera la “*Regla de Oro*” en farmacovigilancia veterinaria para la evaluación continua del balance beneficio/riesgo de los medicamentos veterinarios.

El Reglamento de Ejecución (UE) 2021/1281 de la Comisión de 2 de agosto de 2021 por el que se establecen disposiciones de aplicación del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a las buenas prácticas de farmacovigilancia y al formato, el contenido y el resumen del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia para medicamentos veterinarios, dedica su artículo 17 al proceso de gestión de señales. También aborda el seguimiento de la relación beneficio-riesgo, la conclusión sobre el análisis de la relación beneficio-riesgo y la comunicación de los mismos en sus artículos 18 al 20.

A nivel europeo, además, se han desarrollado una serie de guías de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Veterinaria (VGVP) que actualmente tienen 5 módulos y 1 anexo, siendo uno de ellos el módulo de Gestión de señales.

A nivel nacional, el Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente, establece que el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, como órgano colegiado integrado por representantes de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación y de las comunidades autónomas, unificará los criterios de funcionamiento y evaluará las señales detectadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.

Proceso de gestión de señales

En su art. 4.41, el Reglamento 2019/6 define el «Proceso de Gestión de Señales» (PGS) como el proceso dirigido a realizar un seguimiento activo de los datos de farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios, al objeto de evaluar los datos de farmacovigilancia y determinar si hay algún cambio de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos veterinarios, con vistas a detectar riesgos para la salud pública, la sanidad animal o la protección del medio ambiente.

El proceso de gestión de señales consta de funciones de detección de las señales, validación, confirmación, análisis y priorización, evaluación y recomendación de actuaciones.

A efectos del Reglamento de ejecución 2021/1281, se entiende que una «señal» es la información procedente de una o varias fuentes*, entre ellas observaciones y experimentos, que sugiere una asociación causal potencialmente nueva, o un nuevo aspecto de una asociación causal conocida entre una intervención (un medicamento) y un acontecimiento adverso o un conjunto de acontecimientos adversos relacionados, que se considera probable que justifique una investigación más profunda de la posible causalidad (i.e. se juzga suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación).

Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la frecuencia del acontecimiento y de la calidad de la información. No obstante, una sola notificación puede significar una señal.

* Además de las notificaciones de sospechas de acontecimientos adversos, existen otras fuentes como: los estudios postautorización (EPA), las bases de datos sanitarias, informes de estudios preclínicos y ensayos clínicos, la literatura científica, las redes sociales, etc.

El objetivo del proceso de detección de señales es establecer asociación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, y asegurar balance beneficio-riesgo positivo.

El Reglamento 2019/6, en su artículo 81, establece una serie de responsabilidades de los TAC en cuanto al proceso de gestión de señales recordad que el TAC será el máximo responsable de la farmacovigilancia del medicamento veterinario cuya titularidad ostente, de acuerdo con el art.77 del Reglamento:

1. Los titulares de autorizaciones de comercialización (TAC) llevarán a cabo un proceso de gestión de señales para sus medicamentos veterinarios, en caso necesario, teniendo en cuenta los datos de ventas y otros datos de farmacovigilancia pertinentes de los que quepa razonablemente esperar que conozcan y que puedan ser útiles para dicho proceso de gestión de señales. Esos datos pueden incluir la información científica obtenida de revistas de literatura científica.

2. Cuando el resultado del proceso de gestión de señales detecte un cambio de la relación beneficio- riesgo o un nuevo riesgo, los TAC lo notificarán sin demora, y a más tardar en un plazo de 30 días, a las autoridades competentes (AACC) o a la EMA, según corresponda, y adoptarán las medidas necesarias *de conformidad con el art.77.10* (= presentará sin dilación indebida una solicitud de modificación que requiere evaluación - VRA).

El TAC registrará, al menos una vez al año, todos los resultados del proceso de gestión de señales, incluida una conclusión sobre la relación beneficio-riesgo, y, en su caso, las referencias a la literatura científica pertinente en la base de datos de farmacovigilancia (EudraVigilance Veterinary, EVVet).

En el caso de los medicamentos veterinarios centralizados que contengan un nuevo principio activo (art. 42.2c), el TAC registrará en la base de datos de farmacovigilancia (EVVet) todos los resultados del proceso de gestión de señales, incluida una conclusión sobre la relación beneficio-riesgo, y, en su caso, las referencias a la literatura científica pertinente con arreglo a la frecuencia especificada en la autorización de comercialización.

1. Al seleccionar la autoridad principal, la EMA y el Grupo Las AACC y la EMA podrán decidir la realización de un proceso de gestión de señales específico para un determinado medicamento veterinario o un grupo de medicamentos veterinarios (se determinará otra frecuencia si se considera adecuado).
2. A los efectos del apartado 3, la EMA y el Grupo de Coordinación (actualmente p- SMEG) compartirán las tareas relacionadas con el proceso de gestión de señales específico y seleccionarán conjuntamente para cada medicamento veterinario o grupo de medicamentos veterinarios, una autoridad competente o la EMA como responsable del proceso de gestión de señales específico (en lo sucesivo, «autoridad principal»).
3. De Coordinación tendrán en cuenta la asignación equitativa de las tareas y evitarán duplicidades en el trabajo.
4. Cuando las AACC o la Comisión, según corresponda, consideren necesario un seguimiento, adoptarán las medidas adecuadas, tal como se contempla en los artículos 129 (restricciones temporales de seguridad), 130 (suspensión revocación o modificación de la autorización) y 134 (prohibición del suministro de medicamentos).

El Reglamento de ejecución 2021/1281, en sus artículos 17-20, establece una serie de disposiciones que amplían las obligaciones del TAC en materia de gestión de señales:

Artículo 17. Proceso de gestión de señales

1. El proceso de gestión de señales constará, como mínimo, de procesos de

farmacovigilancia para la detección, priorización, validación y evaluación de señales, y para la documentación de los resultados.

2. Cuando los TAC sean responsables del mismo medicamento veterinario o de un medicamento similar, tal como se define en la Directriz 24 de la Cooperación Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos Veterinarios (VICH) (4), autorizado en distintos EEMM a través de diferentes procedimientos de autorización, el proceso de gestión de señales podrá llevarse a cabo a nivel del principio activo para todos los medicamentos combinados.
3. Los TAC gestionarán las señales aplicando un enfoque basado en el riesgo y realizarán un seguimiento de los datos con una frecuencia proporcional al riesgo identificado. El enfoque basado en el riesgo tendrá en cuenta los siguientes aspectos: tipo de medicamento, tiempo en el mercado y estabilidad del perfil de farmacovigilancia, riesgos detectados y potenciales y necesidad de información adicional. Se aplicará el enfoque basado en el riesgo para determinar la metodología, el alcance y la frecuencia del proceso de gestión de señales y se documentará el razonamiento.
4. La evaluación de las señales analizará y evaluará el impacto potencial de una señal en la relación beneficio-riesgo de un medicamento y permitirá la comparación relativa entre diferentes medicamentos o grupos de medicamentos, la cual incluirá el análisis a nivel del principio activo y los análisis estratificados.
5. La EMA publicará orientaciones sobre las mejores prácticas en materia de gestión de señales.

Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP).

6. El TAC registrará el resultado del proceso de gestión de señales y el razonamiento se mantendrá listo para su inspección.
7. Los TAC realizarán al menos un análisis de detección de señales al año para cada uno de sus principios activos o medicamentos en la base de datos de farmacovigilancia de la Unión (EVVet).
8. Los TAC que utilicen la base de datos de farmacovigilancia de la Unión (EVVet) como sistema de gestión de registros para las comunicaciones de acontecimientos adversos gestionarán las señales en la base de datos de farmacovigilancia de la Unión.
9. Cuando los TAC no utilicen la base de datos de farmacovigilancia de la Unión para la gestión de señales, velarán por que su sistema de gestión de registros para las comunicaciones de acontecimientos adversos contenga todas las comunicaciones de acontecimientos adversos de las que sean responsables. En particular, velarán por que las comunicaciones de acontecimientos adversos relativas a sus medicamentos veterinarios

notificadas a la base de datos de farmacovigilancia de la Unión desde otras fuentes se registren en su propia base de datos.

Artículo 18. Seguimiento de la relación beneficio-riesgo:

1. Los TAC realizarán un seguimiento continuo de la relación beneficio-riesgo de sus medicamentos a la luz de toda la información disponible procedente de veterinarios, otros profesionales sanitarios y el público en general, de las comunicaciones de acontecimientos adversos de otros TAC o AACC registradas en la base de datos de farmacovigilancia de la Unión (EVVet) y de la literatura científica.
2. Los TAC realizarán un seguimiento continuo de la relación beneficio-riesgo y adoptarán las medidas necesarias de minimización de riesgos para optimizar el uso seguro de sus medicamentos veterinarios.
3. Los TAC considerarán el posible impacto de cada acontecimiento adverso en la relación beneficio- riesgo de sus medicamentos, a menos que no exista un nexo causal entre sus medicamentos y el acontecimiento adverso.

Artículo 19. Conclusión sobre la relación beneficio-riesgo:

1. Los TAC registrarán anualmente en la base de datos de farmacovigilancia de la Unión (EVVet) una conclusión sobre la relación beneficio-riesgo de cada uno de sus medicamentos y confirmarán que se ha llevado a cabo el proceso de gestión de señales.
2. El resultado del proceso de gestión de señales se incluirá en la conclusión a que se refiere el apartado 1 si se han detectado una o más señales nuevas validadas relacionadas con “términos de importancia médica” (MI) del Diccionario Veterinario para Actividades Reguladoras de Medicamentos (VedDRA), aun cuando no se considere necesario adoptar ninguna otra medida.

Esto es porque los términos de esa lista incluyen signos especialmente graves, por lo que deberá notificarse cualquier señal que tenga que ver con esos términos. La lista MI está en el anexo del módulo de gestión de señales de la GVPV. La conclusión explicará si la relación beneficio-riesgo sigue considerándose favorable y si se estima necesario adoptar medidas para mejorar la relación beneficio-riesgo.

3. Cuando los TAC detecten un nuevo riesgo o un cambio en la relación beneficio-riesgo de uno de sus medicamentos, se registrará en la base de datos de farmacovigilancia de la Unión (EVVet) un resumen del análisis y una conclusión sobre la relación beneficio-riesgo. Esto se realizará de conformidad con los plazos establecidos en el artículo 81, apartado 2, del Reglamento (UE) 2019/6 (a más tardar en un plazo de 30 días), notificándolo a la autoridad competente o a la EMA, según proceda.

Artículo 20. Comunicación

1. Los TAC tendrán un plan de comunicación global que determine las partes interesadas pertinentes de la Unión, como pueden ser los veterinarios, otros profesionales sanitarios, los clientes y el público en general. En caso de problemas urgentes de seguridad, expondrá el enfoque que debe adoptarse para comunicar de forma oportuna las preocupaciones derivadas de los datos de farmacovigilancia o en relación con otra información pertinente sobre farmacovigilancia.
2. El plan de comunicación incluirá información sobre la manera en que los TAC: a) determinan el público destinatario; b) establecen medios eficaces de comunicación con el público destinatario previsto; c) determinan los objetivos específicos de la comunicación; d) definen un calendario para la comunicación; e) garantizan la pertinencia y claridad de la información para el público destinatario previsto; f) determinan qué partes interesadas participan en la comunicación y las coordinan; g) avisan previamente o simultáneamente a la AC o a la EMA, según proceda, de cualquier anuncio público de información sobre farmacovigilancia; y h) evalúan la eficacia de la comunicación.
3. Los TAC utilizarán la red de tratamiento de datos de la base de datos de farmacovigilancia de la Unión (EVVet) para la comunicación de alertas relacionadas con los datos de farmacovigilancia.

El proceso de gestión de señales es un proceso continuo basado en el análisis de todos los datos de seguridad disponibles. En el proceso de detección de señales se busca información para confirmar o refutar dicha hipótesis. Una vez confirmada la hipótesis tendremos que hacer una evaluación para determinar si la señal detectada representa un riesgo y decidir las posibles acciones sobre el resultado de la evaluación de la señal. Consta de las siguientes fases:

Aclarar antes que la base de datos EVVet, que va por su versión 3, contiene diferentes módulos (EVWEB, DWH, IRIS, etc.) y se trabajará a través de ellos según la función. En principio, basta con que sepáis que se trata de la base de datos de farmacovigilancia de la Unión (EVVet).

1. Detección de la señal:

Hay que tener en cuenta que una señal es una hipótesis, es decir una información que surge del conjunto de todos los datos de seguridad disponibles que podría señalar un problema de seguridad con un producto.

Dado su complejidad no hay una manera estándar de organizar el proceso, dependerá de cada organización (compañías grandes/pequeñas, autoridades sanitarias, etc).

La frecuencia requerida para la realización del análisis de detección de señales por parte de los TAC es de, al menos, 1 vez al año para cada uno de sus principios activos o medicamentos, usando la base de datos de farmacovigilancia de la Unión (EVVet3 - DWH). Sin embargo, la frecuencia adecuada dependerá del perfil de seguridad del medicamento. Como se ha mencionado, los TAC gestionarán las señales aplicando un enfoque basado en el riesgo y realizarán un seguimiento de los datos con una frecuencia proporcional al riesgo identificado. Se aplicará el enfoque basado en el riesgo para determinar la metodología, el alcance y la frecuencia del proceso de gestión de señales. El enfoque basado en el riesgo tendrá en cuenta los siguientes aspectos:

1. Tipo de medicamento (ej. mayor frecuencia en biológicos y antiparasitarios externos).
2. Tiempo en el mercado y estabilidad del perfil de farmacovigilancia (ej. menor frecuencia en productos con 10 años en el mercado aunque es relativo, dependerá del nivel de ventas o uso).
3. Riesgos detectados y potenciales.
4. Necesidad de información adicional, dependiendo de la información previa que se tiene del perfil de seguridad de dicho medicamento, basándose incluso en los IPS (Informes Periódicos de Seguridad) anteriores (ej. mayor frecuencia en medicamentos con alto número de casos y/o problemas de seguridad).

Las fuentes de datos para la detección de señales son las notificaciones espontáneas, los estudios postautorización (EPA), las bases de datos sanitarias, informes de estudios preclínicos y ensayos clínicos, la literatura científica, las redes sociales, etc.

Los casos de notificaciones de sospechas de acontecimientos adversos (SAA) son la principal fuente de información, por lo que la calidad de los datos es fundamental para el posterior análisis de las señales potenciales.

Generalmente, una o unas pocas SAA no son evidencia suficiente para considerarlo señal. Hay dos métodos complementarios para el proceso de detección de señales:

- 1) Los métodos estadísticos (cuantitativos).
- 2) Los métodos cualitativos, basados en la revisión de los casos y toda la información adicional que se pueda utilizar para el análisis de los datos.

Los métodos cuantitativos de detección de señales buscan desproporcionalidades estadísticas, y son los que se usan en la base de datos de la Unión (EVVet3 - DWH). Esta metodología detecta parejas de medicamento-evento que presentan una desproporcionalidad desde el punto de vista estadístico, por ello se les llama: Señal de desproporción en el reporte (SDR).

El objetivo de usar el análisis de desproporcionalidad en la detección de señales es localizar frecuencias mayores de las esperadas de par “medicamento-evento” dentro de la base de datos, siendo la “Hipótesis 1” que la combinación de medicamento evento se notifica con mayor frecuencia para el fármaco X que para otros medicamentos.

En la nueva base de datos EVVet3 – DWH se usa el estadístico “ODDS ratio de notificación” (ROR) y se fijan los siguientes parámetros:

- ROR >2
- Intervalo de confianza del 95% menor (ROR -) > 0 = 1
- Número de casos acumulados 3

Como regla simple, se necesitan un mínimo de 3 casos acumulados para señales que involucren signos de la lista de términos medicamente importantes (Medically Important terms - MI) o 5 casos para señales que involucren otros términos VedDRA pero puede haber excepciones, por ejemplo, si tenemos sólo 2 casos con un número grande de animales involucrados en cada caso.

En EVVet3 – DWH los datos de desproporción se refieren a signos codificados a nivel VedDRA PT, aunque hay opciones de buscar desproporciones a otros niveles VedDRA.

Hay que tener en cuenta que los métodos estadísticos sólo indican la probabilidad de que una asociación fármaco reacción sea una señal, pero no implican relación causal ni establecen significación clínica, por lo que siempre hay que usar los métodos cualitativos para poder hacer una correcta evaluación de los datos.

2. Priorización de señales:

La priorización de señales seguirá un enfoque basado en el riesgo que tendrá en cuenta el tipo de medicamento o principio activo de que se trate, el tiempo de permanencia en el mercado y la estabilidad del perfil de seguridad.

Cuando se detectan varias posibles señales para un mismo medicamento veterinario hay que hacer una priorización basada en el impacto que pueden tener en la sanidad animal y en la salud humana o en el medio ambiente.

La priorización es fundamental con los casos o potenciales señales que puedan conllevar problemas emergentes de seguridad (Emerging Safety Issues, ESI) o que tienen que ver con una serie de términos de la lista VedDRA. Por ejemplo, se analizará antes una señal detectada que se refiera a un “término medicamente importante” de VedDRA (Lista MI) que otras posibles señales.

En cualquier caso, el caso con cualquiera de estos términos no tiene por qué implicar una determinada señal, habrá que analizarlo a fondo. Esto podrá derivar en un ESI (con lo que ello implica – *vide infra*) o concluir que en que no hay señal.

3. Validación de la señal:

La validación de una señal consiste en comprobar que las evidencias disponibles son suficientemente fuertes para sugerir una nueva asociación causal potencial o un nuevo aspecto de una asociación conocida, y que justifican una evaluación posterior de la señal.

De acuerdo con el *módulo de gestión de señales de las VGVP*, se espera que el titular de la autorización de comercialización compruebe en este paso, como mínimo, que:

- Se trata de un evento ocurrido después de la exposición al producto (es decir, asociación temporal).
- La señal no está basada en informes duplicados.
- El supuesto acontecimiento adverso no está reflejado adecuadamente en el resumen de características del producto (SPC) actual.

Se descartará, además, que esa posible señal se deba a un aumento momentáneo de ventas o de aumento de la atención mediática.

4. Evaluación:

Una vez validada una señal, se realizará una evaluación adicional. La evaluación es la revisión de evidencias con el objetivo de concluir si existe la asociación causal entre el medicamento veterinario y el posible acontecimiento adverso en cuestión, e identificar si es necesaria la evaluación de información adicional o si son necesarias medidas para minimizar el riesgo.

Para la evaluación propiamente dicha de la señal es fundamental el análisis cualitativo de los datos, haciendo una revisión de casos o series de casos, para confirmar o descartar la asociación causal. Se considerarán, entre otros, los siguientes elementos:

- Nº total de casos.
- Incidencia.
- Otros medicamentos implicados.
- Posibles interacciones entre medicamentos.
- Enfermedades previas.
- Si tiene lugar tras uso recomendado o no contemplado.
- Si ha habido exposición/re-exposición.
- Coherencia del acontecimiento adverso con el perfil farmacológico del medicamento, relación dosis-reacción.

- Consistencia del acontecimiento adverso con efectos conocidos de otros productos similares (efecto de clase).
- Calidad de los datos y su documentación de apoyo.

También se deben valorar cambios en incidencias de reporte (análisis de tendencias) y revisar todas las fuentes disponibles de información cómo:

- Búsquedas de casos similares en literatura científica,
- Datos experimentales (pre-clínicos y clínicos),
- Información sobre la epidemiología de la reacción adversa o de la enfermedad subyacente,
- Alertas en otros países (información de otras agencias regulatorias), etc.

5. Acciones recomendadas:

Como resultado de la evaluación de una señal, el TAC debe concluir si la evidencia disponible revisada respalda una posible asociación causal, o no, entre el medicamento veterinario o sustancia activa en cuestión y el acontecimiento adverso sospechado y, por lo tanto, si este efecto adverso constituye un nuevo riesgo o un cambio en el balance beneficio-riesgo, incluido un nuevo aspecto de una reacción adversa conocida.

Si se concluye que el perfil de seguridad del producto o sustancia activa ha cambiado, se debe considerar la necesidad de medidas adicionales de minimización de riesgos y cualquier otra acción regulatoria, incluida una variación de los términos de la autorización de comercialización.

Esto lleva a que el TAC considere las siguientes posibles acciones, según corresponda, tras la evaluación de la señal.

1. Si la evidencia disponible respalda una asociación causal que resulta en un cambio en el beneficio- riesgo o un nuevo riesgo:
 - a) Notificar en el plazo de 30 días naturales con una propuesta de las acciones necesarias y cualquier medida de minimización de riesgos, según corresponda:
 - Cambio en la ficha técnica (SPC/Prospecto).
 - Medidas de minimización de riesgos adicionales como materiales educativos, cartas a los profesionales sanitarios.
 - Retirada de lotes, suspensión/revocación de la autorización
 - b) Si el nuevo riesgo se considera un problema emergente de seguridad (ESI): deberá notificarlo lo antes posible y no más tarde de 3 días laborables a las AACC del Estado miembro donde esté autorizado el medicamento veterinario y a la EMA.

- Al notificar, debe describir el problema de seguridad, las fuentes de información, las acciones tomadas o cualquier acción planificada con cronogramas, y debe proporcionar cualquier documentación relevante disponible en el momento de la notificación inicial.
 - El TAC debe colaborar con la EMA y las AACC nacionales en la evaluación de los ESI. Cualquier información adicional deberá facilitarse a la EMA y a las AACC nacionales pertinentes tan pronto como esté disponible.
2. La información disponible actualmente es insuficiente para concluir sobre una posible asociación causal, pero se espera que más información proporcione evidencia que pueda cambiar esta conclusión:
- c) Monitorización
- El TAC deberá informar en cada fecha límite anual sobre el estado de las señales bajo estrecha vigilancia.
 - Las AACC pertinentes podrán establecer plazos de presentación de informes más cortos para el seguimiento adicional de determinadas señales que se considera que no deben cerrarse y requieren una estrecha vigilancia (p.ej, seis meses).
- d) Se requiere un estudio postautorización (EPA) para investigar más a fondo el problema (ver sección 2.6.3).
- El TAC podrá proponer la realización voluntaria de un EPA.
 - En casos excepcionales, la EMA o las AACC nacionales también podrán solicitar un EPA (artículo 76.3 y 4 del Reglamento 2019/6).
3. La información disponible sugiere que una posible asociación causal es actualmente poco probable, es decir, sugiere que es más probable que los acontecimientos adversos observados estén asociados con otros factores no relacionados con la exposición del medicamento veterinario, p.e. dependiendo de la condición subyacente de un animal, la exposición a otros medicamentos, etc.:
- e) Señal refutada, no se deben tomar otras medidas además de la farmacovigilancia de rutina.

Hay que tener en cuenta que todas estas fases del proceso de gestión de señales, figura 8, principalmente las 4 primeras, se superponen en el tiempo. El esquema del proceso tendría este aspecto:

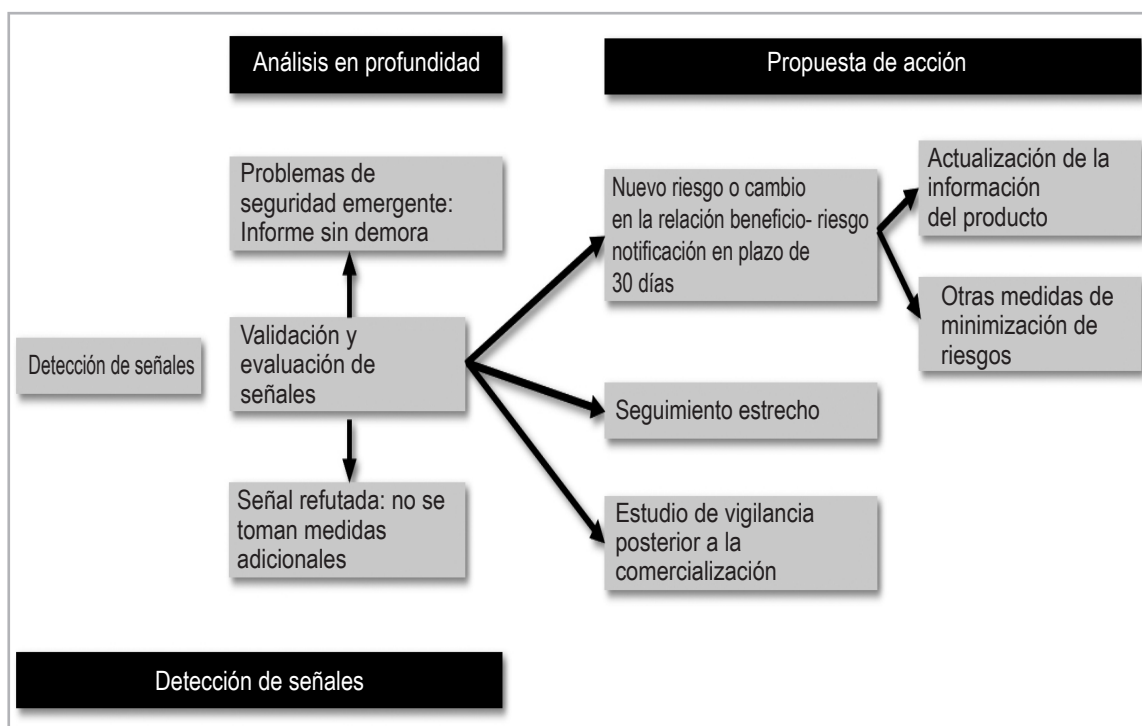


Figura 8: Descripción general del proceso de gestión de señales para medicamentos veterinarios. **Fuente:** elaboración propia a partir de la información de la página de la EMA

A modo recopilatorio, de acuerdo con el Reglamento 2019/6 y el Reglamento de ejecución 2021/1281: Los TAC registrarán anualmente en la base de datos de farmacovigilancia de la Unión (EVVet - IRIS) una declaración donde confirmen que se ha llevado a cabo el proceso de gestión de señales conforme a la normativa vigente y sus resultados, incluida una conclusión sobre la relación beneficio-riesgo de cada uno de sus medicamentos.

Además, deberán notificar a de la base de datos de farmacovigilancia de la Unión (EVVet - IRIS) las señales encontradas durante el proceso continuo de detección de señales con los siguientes plazos:

- Señales sin cambio en beneficio/riesgo: en cualquier momento o bien junto con la declaración anual.
- Señales que conlleven un cambio en el beneficio/riesgo que requiera una potencial acción reguladora: en 30 días naturales.
- Señales emergentes de seguridad (ESI): en 3 días laborables.

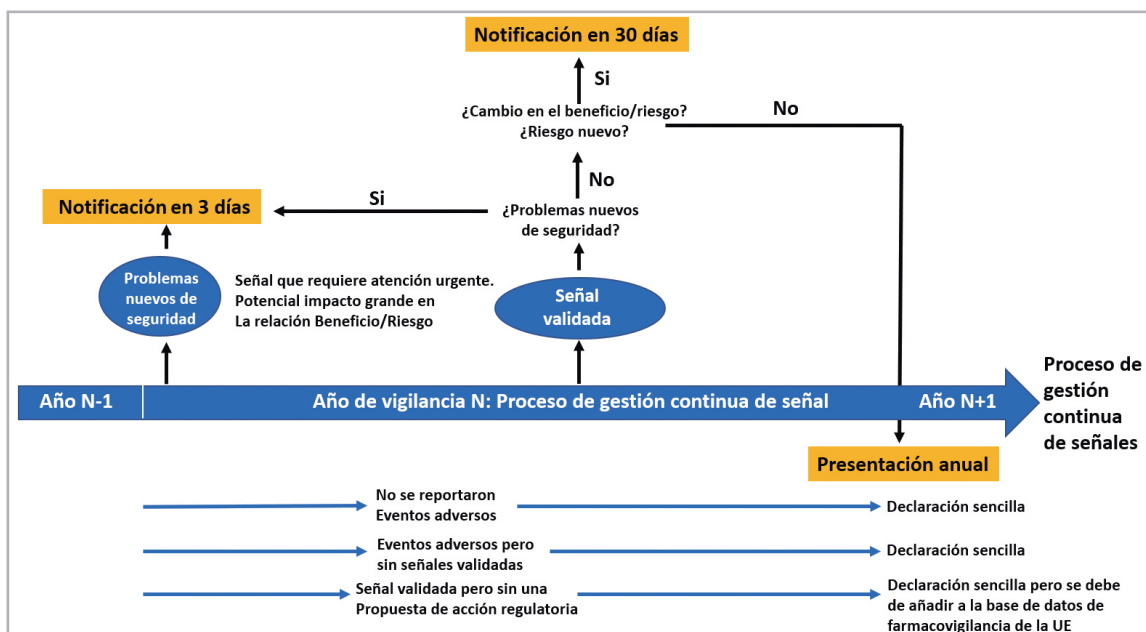


Figura 9: Descripción resumida del proceso continuo de gestión de señales realizado por los titulares de autorizaciones de comercialización a lo largo de un año de vigilancia. **Fuente:** elaboración propia a partir de la información de la página de la EMA

Las señales enviadas a EVVet – IRIS serán publicadas en la web de la EMA por transparencia.

Por su parte, las Autoridades también llevan a cabo un proceso de detección de señales e informan a los TAC y el resto de los EEMM cuando se detecta alguna señal, siempre antes de adoptar una decisión. La EMA y el Grupo de Coordinación de detección de señales (actualmente p-SMEG) compartirán las tareas relacionadas con el proceso de gestión de señales específico y seleccionarán conjuntamente para cada medicamento veterinario o grupo de medicamentos veterinarios, el Estado miembro que revisará y reevaluarán las señales enviadas por los TAC.

La EMA y el Grupo de Coordinación de detección de señales podrá además decidir la realización de un proceso de gestión de señales específico para un determinado medicamento veterinario o un grupo de medicamentos veterinarios.

La evaluación de la EMA y el Grupo de Coordinación de detección de señales será notificada a los diferentes grupos de la EMA (PhV WPV, CVMP, CMDV) para la adopción, en su caso, de las medidas reguladoras necesarias.

Detección de señales en la AEMPS

Cabe mencionar que, a nivel nacional, la AEMPS cuenta con VigiaVET, que es la base de datos de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios (SEFV-VET). Tiene una estructura centralizada e integrada con la base de datos de la Unión (EVVet). Permite, a la AEMPS, la notificación de SAA a la base de datos de la Unión (EVVet), la realización de consultas y la gestión de señales. La base de datos sirve para registrar las SAA, para identificar potenciales señales y para analizar los datos con el fin de clarificar factores de riesgo.

La información contenida en VIGIA-VET es evaluada periódicamente por los técnicos del SEFV-VET con el fin de identificar de forma precoz posibles problemas de seguridad y eficacia derivados del uso de los medicamentos veterinarios (generación de señales). Dichas señales son discutidas en el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios (CTSEF-VET) y trasladadas al Comité de Seguridad de Medicamentos Veterinarios (CSMV), cuando se considere oportuno.

Evaluación de las notificaciones

Todos los técnicos deben utilizar un método común de evaluación de la relación causal, entre las SAA y los tratamientos con medicamentos veterinarios comunicados por el notificador en base a la normativa europea (VGVP), así como revisar la calidad de los datos de todas las notificaciones enviadas directamente a (EVVet – EVWEB).

Generación de señales

- 1) Es responsabilidad de los técnicos del SEFV-VET evaluar periódicamente la información contenida en VIGIA-VET y en la base de datos de la Unión con el fin de identificar señales.
- 2) Las señales generadas se deben discutir en el CTSEF-VET, donde se valorará la pertinencia de proponerlas como asunto para discusión en el CSMV.
- 3) Cuando una Comunidad Autónoma considere que una señal constituye un problema inminente de salud pública, debe ponerlo en conocimiento inmediato de la AEMPS a través del Área de Farmacovigilancia Veterinaria, Defectos de Calidad y Comercio Exterior, donde será evaluado y trasladado al CTSEF-VET.

La existencia de un amplio marco normativo que regule todos los aspectos relacionados con los medicamentos veterinarios es fundamental para garantizar que todos los medicamentos existentes en el mercado tienen probadas garantías de calidad, seguridad y eficacia. Uno de los aspectos que deben ser regulados es la farmacovigilancia, fundamental para la protección de la salud pública, la sanidad animal y el medio ambiente a lo largo de la vida del medicamento.

Desde la entrada en vigor del Reglamento 2019/6, el proceso de detección de señales es la “regla de oro” en farmacovigilancia veterinaria para la evaluación continua del balance beneficio/riesgo de los medicamentos veterinarios.

Capítulo VIII

La farmacovigilancia veterinaria en la Unión Europea

El objetivo de la farmacovigilancia es minimizar o evitar los riesgos para así garantizar un adecuado balance beneficio/riesgo de los medicamentos veterinarios; y, en los casos en los que fuese necesario, adoptar las medidas cautelares que garanticen con la máxima antelación la salud de las personas, de los animales y del medio ambiente. Estas medidas cautelares irán desde la modificación de las condiciones de autorización de comercialización (ficha técnica/prospecto) u otras medidas de minimización de riesgos, y la suspensión temporal de la autorización de comercialización, hasta la revocación de la autorización de comercialización. Con la entrada en vigor de la nueva legislación, se establecen las bases para que la EMA, junto con las autoridades competentes, establezca los procesos, los procedimientos y cree las herramientas informáticas necesarias, para la correcta gestión de los datos de farmacovigilancia.

En este sistema de cooperación internacional en Farmacovigilancia, el sistema de RA y NUIS instaurado por la EMA completa la cadena, permitiendo el intercambio de información entre EEMM de una manera rápida, coordinada y efectiva.

El Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE, entró en aplicación en enero del 2022. Este regula, a nivel de la UE, la introducción en el mercado, la fabricación, la importación, la exportación, el suministro, la distribución, la farmacovigilancia y el control y uso de estos medicamentos. Este Reglamento define la «farmacovigilancia» como la ciencia y las actividades vinculadas a la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de las sospechas de acontecimientos adversos o cualquier otro problema relacionado con un medicamento.

La farmacovigilancia veterinaria tiene por objeto la identificación, cuantificación, evaluación, prevención y minimización de los riesgos para la salud pública, la sanidad animal y el medio ambiente derivados del uso de los medicamentos veterinarios una vez comercializados. Por lo tanto, está orientada inevitablemente a la toma de decisiones que permitan mantener en el mercado medicamentos veterinarios con una relación beneficio- riesgo positiva, o bien de suspender su comercialización y uso cuando esto no sea posible. La farmacovigilancia consiste, por tanto, en realizar un seguimiento continuo

de la seguridad y eficacia de los medicamentos veterinarios durante la comercialización en las diferentes condiciones de uso reales, situación que es imposible abordar en las fases previas al registro.

La recogida de información sobre las sospechas de acontecimientos adversos debe contribuir al buen uso de los medicamentos veterinarios, por ello, el Reglamento 2019/6 ha incluido cambios sustanciales en la manera de gestionar y analizar los datos de farmacovigilancia, dando especial importancia a la responsabilidad del TAC en la recogida de datos y en el Proceso de Gestión de Señales, que sustituye a la evaluación de los datos de farmacovigilancia mediante los Informes periódicos de seguridad (IPS), y a las inspecciones del Sistema de Farmacovigilancia implementado por los TAC por parte de las autoridades sanitarias. Así, actualmente el Proceso de Gestión de Señales se considera la **“Regla de Oro”** en farmacovigilancia veterinaria para la evaluación continua del balance beneficio/riesgo de los medicamentos veterinarios.

El Reglamento de Ejecución (UE) 2021/1281 de la Comisión de 2 de agosto de 2021 por el que se establecen disposiciones de aplicación del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a las buenas prácticas de farmacovigilancia y al formato, el contenido y el resumen del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia para medicamentos veterinarios, desarrolla estos aspectos de la farmacovigilancia veterinaria regulados por el Reglamento 2019/6.

El Archivo Maestro del Sistema de Farmacovigilancia (AMSF) supone otro de los grandes cambios que introduce el Reglamento en materia de farmacovigilancia veterinaria. El AMSF es una descripción detallada del sistema de farmacovigilancia utilizado por el TAC en relación con uno o varios de sus medicamentos veterinarios autorizados, el cual debe estar integrado dentro de su Sistema de garantía de la Calidad, y que viene a sustituir a la antigua Descripción Detallada del Sistema de Farmacovigilancia (DDPS).

Para la gestión de la farmacovigilancia a nivel europeo, además, se han desarrollado una serie de guías de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Veterinaria (VGVP), que actualmente tienen 5 módulos y 1 anexo:

1. Recogida y registro de sospechas de acontecimientos adversos para medicamentos veterinarios.
2. Gestión de señales.
3. Comunicación de farmacovigilancia veterinaria.
4. Sistemas de farmacovigilancia, su sistema de gestión de la calidad y los archivos maestros del sistema de farmacovigilancia.
5. Controles e Inspecciones de farmacovigilancia.
6. Anexo: Glosario.

Organización de la farmacovigilancia veterinaria en la unión y funciones de la EMA

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), con sede en Ámsterdam, se creó (Reglamento 726/2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos) como un centro integrador y coordinador de la actividad de evaluación y control de las diferentes autoridades reguladoras de los EEMM, proporcionando una infraestructura que facilite la adopción de criterios comunes para la autorización de medicamentos veterinarios, así como para su farmacovigilancia.

En el nuevo Reglamento 2019/6, se establece la organización de la farmacovigilancia veterinaria en la Unión y las funciones de la EMA en materia de farmacovigilancia veterinaria, incluyendo la formulación de recomendaciones y su participación en el proceso de gestión de señales.

El artículo 73 del Reglamento 2019/6 sobre el Sistema de farmacovigilancia de la Unión establece lo siguiente:

1. Los EEMM, la Comisión, la EMA y los TAC colaborarán para establecer y mantener un sistema de farmacovigilancia de la Unión para ejercer funciones de farmacovigilancia en relación con la seguridad y la eficacia de los medicamentos veterinarios autorizados con el fin de garantizar la evaluación continuada de la relación beneficio-riesgo.
2. Las AACC, la EMA y los TAC tomarán las medidas necesarias para poner a disposición medios para notificar y fomentar la notificación de las siguientes sospechas de acontecimientos adversos:
 - a) Cualquier reacción desfavorable y no intencionada en cualquier animal a un medicamento veterinario.
 - b) Cualquier observación de falta de eficacia de un medicamento veterinario tras su administración a un animal, tanto si se produjo como si no de conformidad con el resumen de las características del medicamento.
 - c) Cualquier incidente medioambiental observado tras la administración de un medicamento veterinario a un animal.
 - d) Cualquier reacción nociva en personas expuestas a un medicamento veterinario.
 - e) Cualquier constatación de una sustancia farmacológicamente activa o de un residuo marcador en un producto de origen animal que supere los límites máximos de residuos establecidos con arreglo al Reglamento (CE) n.º 470/2009 después de haberse respetado el tiempo de espera establecido.

- f) Cualquier sospecha de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento veterinario.
- g) Cualquier reacción desfavorable y no intencionada en un animal a un medicamento de uso humano.

La EMA, junto con las autoridades competentes (AACC) de los EEMM, debe adoptar procedimientos comunes a fin de evaluar la información relativa a las sospechas de acontecimientos adversos que reciban, ajustándose a las buenas prácticas de farmacovigilancia. La evaluación realizada a tal fin por la autoridad competente o la EMA puede ser uno de los medios con los que se determine si existe alguna modificación de la relación beneficio-riesgo de esos medicamentos veterinarios, destacando el proceso de gestión de señales, que es la *“regla de oro”* a tal efecto y que ha de prestársele una atención adecuada.

El artículo 74 de del Reglamento 2019/6 sobre la Base de datos de farmacovigilancia de la Unión establecen las pautas para su creación y las responsabilidades de la EMA respecto a esta:

1. La EMA, en colaboración con los EEMM, creará y mantendrá una base de datos de farmacovigilancia de la Unión a efectos de la comunicación y el registro de las sospechas de los acontecimientos adversos mencionados, que también incluirá la información relativa a la persona cualificada responsable de la farmacovigilancia (QPPV), los números de referencia del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia (AMSF), los resultados del proceso de gestión de señales y los resultados de las inspecciones de farmacovigilancia.
2. La base de datos de farmacovigilancia estará interconectada con la base de datos sobre medicamentos (UPD).
3. La EMA, en colaboración con los EEMM y la Comisión, establecerá las especificaciones funcionales de la base de datos de farmacovigilancia.
4. La EMA velará por que la información comunicada se cargue en la base de datos de farmacovigilancia y se haga accesible a las autoridades competentes, a los TAC y al público en general, conforme al art. 75.
5. El sistema de la base de datos sobre farmacovigilancia se establecerá como una red de tratamiento de datos que permita la transmisión de datos entre los EEMM, la Comisión, la EMA y los TAC para garantizar que, en caso de alerta relativa a los datos de farmacovigilancia, se puedan considerar las opciones para la gestión de riesgos y las medidas apropiadas (establecidas en los art. 129, 130 y 134).

Artículo 75. Acceso a la base de datos sobre farmacovigilancia:

1. Las autoridades competentes tendrán pleno acceso a la base de datos de farmacovigilancia.
2. Los TAC tendrán acceso a la base de datos de farmacovigilancia en lo que respecta a los datos relativos a los medicamentos veterinarios de los que son titulares de una autorización de comercialización y a otros datos no confidenciales relativos a los medicamentos veterinarios de los que no sean TAC en la medida necesaria para cumplir sus obligaciones de farmacovigilancia.
3. El público en general tendrá acceso a la base de datos de farmacovigilancia, sin la posibilidad de modificar la información contenida en ella, en lo que respecta a la siguiente información:
 - a) El número y, a más tardar a los dos años a partir del 28 de enero de 2022, la incidencia de las sospechas de acontecimientos adversos comunicados cada año, desglosados por medicamento veterinario, especie animal y tipo de sospecha de acontecimiento adverso.
 - b) los resultados que se deriven del proceso de gestión de señales realizado por el TAC en relación con medicamentos veterinarios o grupos de medicamentos veterinarios.

Por tanto, y de acuerdo con el art. 74 del Reglamento 2019/6, la EMA junto a los EEMM ha creado una base de datos de farmacovigilancia a nivel de la Unión (Eudravigilance Veterinaty, EVVet) para registrar e integrar la información sobre sospechas de acontecimientos adversos en relación con todos los medicamentos veterinarios autorizados en la Unión.

Se espera que esta base de datos mejore la notificación de las sospechas de acontecimientos adversos y la detección de señales y facilite el seguimiento en el marco de la farmacovigilancia y el reparto de funciones entre las autoridades competentes. EVVet incluye mecanismos para el intercambio de datos con las bases de datos de farmacovigilancia nacionales existentes.

En el caso de España, la AEMPS cuenta con VigiaVET, la base de datos de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios (SEFV-VET) que tiene una estructura centralizada e integrada con la base de datos de la Unión (EVVet).

De acuerdo con el art. 76 del Reglamento 2019/6 sobre Comunicación y registro de sospechas de acontecimientos adversos:

4. La EMA podrá solicitar al TAC de medicamentos veterinarios autorizados por el procedimiento centralizado, o de medicamentos veterinarios autorizados a nivel nacional en caso de que estén sujetos a una remisión en interés de la Unión, que recoja datos específicos de farmacovigilancia además de los datos

de las notificaciones espontáneas y que realice estudios postautorización (EPA). La EMA motivará con detalle la solicitud, fijará un plazo adecuado e informará de ello a las autoridades competentes.

Además, y de acuerdo con el art. 79 del Reglamento 2019/6 sobre Responsabilidades de las autoridades competentes y la EMA en materia de farmacovigilancia, entre las funciones de la EMA también se encuentran:

1. Las AACC establecerán los procedimientos necesarios para evaluar los resultados del proceso de gestión de señales registrados en la base de datos de farmacovigilancia por los TAC, así como las sospechas de acontecimientos adversos de las que hayan sido informadas, estudiarán las opciones para la gestión de los riesgos y adoptarán las medidas que resulten oportunas a que se refieren los artículos 129, 130 y 134 en relación con las autorizaciones de comercialización.
2. La EMA establecerá los procedimientos necesarios para evaluar las sospechas de acontecimientos adversos de las que haya sido informada en relación con los medicamentos veterinarios autorizados por el procedimiento centralizado, y recomendará medidas de gestión de los riesgos a la Comisión. La Comisión adoptará cualquier medida oportuna contemplada en los artículos 129, 130 y 134 en relación con las autorizaciones de comercialización.
3. Las AACC podrán imponer requisitos específicos a los veterinarios y demás profesionales sanitarios en lo que respecta a la comunicación de sospechas de acontecimientos adversos. La EMA podrá organizar reuniones o una red de grupos de veterinarios u otros profesionales sanitarios cuando haya una necesidad específica de recoger, cotejar o analizar datos específicos de farmacovigilancia.
4. Las AACC y la EMA harán pública toda la información importante sobre acontecimientos adversos relacionados con el uso de un medicamento veterinario. Lo harán de forma oportuna, a través de cualquier medio de comunicación, con aviso previo o simultáneo al TAC.
5. La autoridad competente o a la EMA, según corresponda, podrá pedir en cualquier momento al TAC que presente una copia del AMSF. Dicho titular presentará tal copia, a más tardar, siete días a partir de la recepción de la solicitud.
6. Las AACC comprobarán, mediante los controles y las inspecciones de los sistemas de farmacovigilancia, que los titulares de una autorización de comercialización cumplen los requisitos de farmacovigilancia establecidos.

En cuanto a las Normas específicas para las inspecciones de farmacovigilancia, establecidas en el artículo 126 del Reglamento:

1. AACC y la EMA garantizarán que todos los AMSF de la Unión sean comprobados a intervalos regulares y que los sistemas de farmacovigilancia se apliquen correctamente.
2. La EMA coordinará y las AACC llevarán a cabo las inspecciones de los sistemas de farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios centralizados.
3. Las AACC llevarán a cabo las inspecciones de los sistemas de farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios autorizados por los otros tipos de procedimiento.
4. Las AACC de los Estados miembros en los que estén ubicados los archivos maestros del sistema de farmacovigilancia llevarán a cabo las inspecciones de dichos archivos.
5. No obstante, lo dispuesto en el apartado 4 del presente artículo, una autoridad competente podrá emprender iniciativas en materia de reparto de trabajo y delegación de responsabilidades con otras autoridades competentes para evitar duplicidades en las inspecciones de los sistemas de farmacovigilancia.
6. Los resultados de las inspecciones de farmacovigilancia quedarán registrados en la base de datos de farmacovigilancia de la Unión (EVVet).

Respecto al Proceso de gestión de señales, en su artículo 81, el Reglamento 2019/6 dispone lo siguiente sobre las funciones de la EMA y la organización de la farmacovigilancia en la Unión:

1. Las AACC y la EMA podrán decidir la realización de un proceso de gestión de señales específico para un determinado medicamento veterinario o un grupo de medicamentos veterinarios.
2. A los efectos del apartado 3, la EMA y el Grupo de Coordinación de detección de señales (actualmente p-SMEG) compartirán las tareas relacionadas con el proceso de gestión de señales específico y seleccionarán conjuntamente para cada medicamento veterinario o grupo de medicamentos veterinarios, una autoridad competente o la EMA como responsable del proceso de gestión de señales específico (en lo sucesivo, «autoridad principal»).
3. Al seleccionar la autoridad principal, la EMA y el Grupo de Coordinación de detección de señales tendrán en cuenta la asignación equitativa de las tareas y evitarán duplicidades en el trabajo.
4. Cuando las AACC o la Comisión, según corresponda, consideren necesario un seguimiento, adoptarán las medidas adecuadas, tal como se contempla en los artículos 129 (restricciones temporales de seguridad),

130 (suspensión revocación o modificación de la autorización) y 134 (prohibición del suministro de medicamentos).

Grupos de trabajo relacionados con farmacovigilancia veterinaria a nivel europeo:

España participa, a través de la AEMPS, en la Red de Jefes de Agencias Europeas de Medicamentos (HMA según sus siglas en inglés), en un modelo en el que las evaluaciones, inspecciones y demás actuaciones técnicas o científicas se realizan por los equipos de las agencias nacionales, en un marco de cooperación gestionado por la EMA. En relación con las actividades de farmacovigilancia a nivel europeo, podemos mencionar la participación de España en los siguientes grupos de trabajo, bien de la EMA, o bien de la HMA:

- **Comité de medicamentos de uso veterinario (CVMP)**

El Comité de medicamentos de uso veterinario estará encargado de emitir el dictamen de la EMA sobre cualquier cuestión relativa a los medicamentos veterinarios, entre ellas a la farmacovigilancia de medicamentos autorizados por procedimiento centralizado.

El CVMP examinará el dictamen del grupo de trabajo de farmacovigilancia de la Comisión sobre las medidas de gestión del riesgo en materia de farmacovigilancia relacionadas con los medicamentos veterinarios autorizados por procedimiento centralizado.

- **Grupo de trabajo de Farmacovigilancia Veterinaria del CVMP de la EMA (Pharmacovigilance Working Party, PhVWP-V):**

Es un grupo de trabajo permanente de farmacovigilancia, creado por el CVMP, cuyo mandato incluye evaluar posibles señales en farmacovigilancia procedentes del sistema de farmacovigilancia de la Unión, en proponer al CVMP y al CMDv las opciones para la gestión de riesgos y en coordinar la comunicación acerca de la farmacovigilancia entre las autoridades competentes y la EMA.

El grupo está formado por expertos de la lista europea de expertos, según su campo concreto de experiencia. Forman parte de este grupo 1 experto por cada Estado Miembro, nombrado por la HMA por intermediación del CVMP, en base a su experiencia. Se reúne al menos 6 veces al año. Entre las funciones principales de este grupo, se destacan las siguientes:

- a) Evaluación de posibles señales que surjan de notificaciones de casos individuales contenidos en EVVet o en otras fuentes. Para ello se ha creado un Subgrupo de Detección de Señales en farmacovigilancia que actualmente está en fase piloto (P-SMEG).
- b) Ser fuente de consejo para el manejo de riesgos identificados en relación a señales generadas por los datos contenidos en EVVet o en otras fuentes.

La opinión del PhVWP-V incluye la propuesta de medidas regulatorias o planes de manejo de riesgos en caso necesario.

- c) A requerimiento del CVMP o del CMDv, el PhVWP-V puede dar su consejo en cualquier tema relacionado con farmacovigilancia.
- d) Preparación, revisión y actualización de guías de farmacovigilancia.

- **Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados relativos a Medicamentos Veterinarios (CMDv)**

El CMDv examinará el dictamen del grupo de trabajo de farmacovigilancia de la Comisión sobre las medidas de gestión del riesgo en materia de farmacovigilancia relacionadas con los medicamentos veterinarios autorizados en los EEMM y formular recomendaciones a los EEMM y a los TAC en caso necesario.

- **Grupo de Trabajo sobre la estrategia europea de vigilancia (ESS WG)**

En apoyo de los esfuerzos de la Red Europea de Regulación de Medicamentos (REMNE) con respecto a la salud pública y animal y la protección del medio ambiente, el ESS WG brindará apoyo estratégico a la HMA en la vigilancia posterior a la autorización de los medicamentos veterinarios comercializados en la UE.

En particular, el Grupo de Trabajo brindará asesoramiento estratégico para un enfoque coordinado de todos los asuntos relacionados con la farmacovigilancia veterinaria. Esto incluye el seguimiento continuo de los productos mediante procedimientos de trabajo compartido (worksharing), acciones para mejorar el nivel de informes de la práctica veterinaria, el desarrollo de un uso más eficaz de los datos de farmacovigilancia, así como un mayor desarrollo de estrategias de gestión de riesgos y comunicación de riesgos.

También cubre los riesgos derivados de problemas de calidad, desabastecimiento y ventas por Internet. Además, el Grupo de Trabajo brinda asesoramiento en asuntos que afectan la sostenibilidad o el desarrollo futuro de la red.

Además, hay otros grupos y subgrupos dependientes de la EMA:

1. **Grupo de Eudravigilance-Veterinaria** (JIG: EVVET Joint implementation group): se encarga de las

discusiones técnicas relacionadas en EVVET. Reúne 4 veces al año a representantes de las autoridades de todos los EEMM, de IFAH Europa (la industria), agrupación europea de medicamentos veterinarios genéricos, y asociaciones de profesionales sanitarios.

2. **Subgrupo de Asesores e Inspectores de FV de la EMA** (PhV IWG Pharmacovigilance inspectors Working Group): su objetivo es

la implementación de la legislación relacionada con medicamentos veterinarios, desarrollar planes y seguimientos de inspección basados en el análisis de riesgos y promover la colaboración y formación de inspectores y asesores.

3. **Subgrupo de Terminología VeDDRA:** en este grupo se tratan las actualizaciones de la terminología VedDRA, para la armonización del diccionario de notificación de casos de acontecimientos adversos.

A nivel internacional, la EMA participa en la Conferencia internacional para la armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso veterinario (VICH “International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products”). En estas conferencias internacionales participan representantes de las autoridades reguladoras europeas, japonesas y de EEUU, así como representantes de la industria farmacéutica de las tres regiones, sin perjuicio que otros países participen como observadores como es el caso de Australia y Nueva Zelanda. Comenzó sus funciones en el año 1996, con el objetivo de desarrollar guías internacionales para el registro de medicamentos veterinarios (Guías VICH). En el ámbito de la farmacovigilancia veterinaria se han elaborado diversas guías (GL 24, 29, 30, 35,42).

Sistema de alertas de farmacovigilancia veterinaria

Durante el periodo de comercialización de un medicamento veterinario pueden ser necesarias medidas urgentes para proteger la sanidad animal, la salud pública y del medioambiente. Por eso es esencial que dentro del Sistema de Farmacovigilancia Europeo cualquier información relativa a posibles riesgos de seguridad, que deriven en modificaciones o suspensiones de la autorización de comercialización o en la retirada de un medicamento veterinario, sea intercambiada entre las AACC nacionales, la EMA y la Comisión con el debido grado de urgencia.

El intercambio rápido de esta información permitirá a las AACC nacionales iniciar la búsqueda de datos y expertos que tomen las decisiones necesarias lo antes posible. Para apoyar la notificación rápida en cuestiones de seguridad y el intercambio de información necesaria para tomar las decisiones correctas, las AACC nacionales, la EMA y la Comisión cooperan con el Sistema de Alerta Rápida (Rapid Alert, RAS) y el Sistema de Información No Urgente (Non-Urgent Information System, NUIS) de acuerdo con el procedimiento establecido en el Volumen 9B de EudraLex.

Sistema de Alerta rápida (RA): El objetivo del sistema RA es alertar, con el grado adecuado de urgencia, a otros EEMM, a la EMA y a la Comisión Europea sobre nuevos datos de farmacovigilancia disponibles de los MV que indiquen que podrían ser necesarias medidas urgentes para proteger la salud pública o

animal. Es esencial que la comunicación de dicho problema se produzca en una fase temprana, normalmente antes de que se adopte una decisión en un Estado miembro.

Este tipo de alerta debe decretarse cuando una Autoridad Nacional tiene conocimiento sobre un cambio en el balance beneficio-riesgo de un medicamento veterinario que puede requerir cambios mayores en la autorización de comercialización, como: a) restricciones urgentes de seguridad; b) suspensión o revocación de la autorización de comercialización; c) retirada de algún lote del mercado; y d) cambios mayores del SPC y prospecto (indicaciones, posología, nuevas contraindicaciones, o nuevas medidas de precaución), o bien cuando existe la necesidad de informar a los veterinarios u otros profesionales sanitarios sobre la identificación de un riesgo sin demora.

El Sistema AR no debe verse saturado por el intercambio de información menos urgente. Para ello se deberá utilizar el Sistema NUI. Hay veces que se lanza una NUI previa y luego acaba lanzándose la RA.

Sistema de información no urgente (NUI): El Sistema NUI se establece para favorecer la recopilación y el intercambio de información de farmacovigilancia entre las AACC nacionales, la Comisión Europea y la EMA cuando no se cumplen los criterios para decretar una RA.

Se trata de un intercambio de información que *a priori* no supone la adopción de ninguna medida reguladora y/o que requiere información adicional de otras AACC nacionales para apoyar la evaluación del problema potencial.

En cuanto al procedimiento que se lleva a cabo: Normalmente, las alertas las genera una Autoridad Nacional después de la evaluación de los datos de que dispone o de la recepción de cualquier otra información importante y relevante que considera que debe compartirse con otras AACC nacionales, la EMA y la Comisión Europea. Dicha información podrá ser procedente de sospechas de acontecimientos adversos, detección de señales, Sistema de Farmacovigilancia, de documentación bibliográfica, estudios postautorización, o cualquier otra fuente; esto incluye cualquier acción iniciada por un TAC.

Envío de RA y NUI

El intercambio información relativa a RA o a NUI debe hacerse de manera electrónica a través de EudraNet, de manera obligatoria.

Se debe utilizar un formulario (template) estándar, que es el mismo para todos los EEMM, y distinto si se trata de una RA o de una NUI. Debe indicarse claramente la información que se solicita a las otras AACC, y debe quedar clara la razón por la que se inicia una RA/NUI. Debe incluir, al menos, los datos mínimos. La RA debe transmitirse de la siguiente manera:

- MV autorizados a nivel nacional, incluidos los autorizados a través del MRP

y DCP: a los puntos de contacto de las AACC nacionales, la EMA y la Comisión Europea.

- MV centralizados: a los puntos de contacto de las AACC nacionales, la EMA, la Comisión Europea y al Rapporteur.
- En cualquier caso, la RA también debe entregarse al presidente (chair) del CVMP. Por su parte, una NUI debe transmitirse de la siguiente manera.
- MV autorizados a nivel nacional, incluidos los autorizados a través del MRP y DCP: a los puntos de contacto de las AACC nacionales, la EMA y la Comisión Europea.
- MV centralizados: en primera instancia únicamente a la EMA y al Rapporteur. El autor de la alerta y el Rapporteur podrán solicitar más información a otras AACC nacionales.
- En cualquier caso, la NUI también deberá enviarse con copia al presidente del CVMP.

Cuando se circula una AR:

- MV autorizados a nivel nacional: la Autoridad Nacional iniciadora debe informar a los TAC interesados en su país de manera adecuada y oportuna. Las AACC nacionales receptoras son, en general, responsables de informar a los TAC en su propio país. La información sobre los TAC podrá facilitarse a través de asociaciones de TAC tanto en el Estado miembro emisor como en el receptor. Sin embargo, para los MV autorizados a nivel nacional a través del MRP o DCP, el RMS debe informar al TAC de manera adecuada y oportuna.
- MV centralizados: la Secretaría de la EMA, de acuerdo con el Rapporteur, iniciará de inmediato una investigación y un intercambio de información con los TAC.

En caso de urgencia, cuando una autoridad competente realiza a nivel nacional una suspensión o retirada del mercado a nivel nacional para proteger la sanidad animal, la salud humana o el medio ambiente, debe comunicarlo a las AACC nacionales, la EMA y la Comisión por esta vía (utilizando el sistema RA) en un plazo de 24h.

En el caso de las RA, todas las AACC deben responder utilizando un formulario estándar de respuesta a la AR en el plazo de una semana desde la recepción de la alerta. La respuesta se enviará a todas las AACC nacionales y a la EMA.

En el caso de las NUI, el país que la inicia debe indicar el periodo de respuesta. La respuesta se enviará al país que la inició y la EMA, utilizando el formulario pertinente.

Para ambos sistemas, la EMA recopilará las cuestiones notificadas por RA y NUI, y podrán ser discutidas en el PhVWP-V sobre la base de un informe de evaluación, y en el CVMP.

Evaluación de RA y NUI

En el caso de las RA, se debe preparar un Informe de Evaluación Preliminar a las cinco semanas del envío inicial de la RA:

- En el caso de MV autorizados a nivel nacional; será la autoridad competente que la inició, teniendo en cuenta toda la información recibida y recopilada de otros EEMM.
- En los casos de RM o DC: debe acordarse si lo realiza la autoridad competente que la inició, o bien el RMS.
- En centralizados: lo realiza el Rapporteur en colaboración con la autoridad competente que lo inició.

El informe debe circularse a todas las AACC nacionales, la EMA y la Comisión Europea y se debe discutir en la próxima reunión del PhVWP-V.

En el caso de que la información indique que hay evidencia de un problema grave de seguridad, se debe preparar un informe de evaluación del beneficio-riesgo completo para ser discutido en el PhVWP-V, el CVMP o el CMDv.

En el caso de las **NUI**, en las reuniones del PhVWP-V se discuten todos los temas en los que ha habido un intercambio de información utilizando el sistema NUIS, y se acuerda caso por caso la manera de proceder. El informe de evaluación, en principio, no es necesario y, en caso de que se considere necesaria su elaboración, se aplicará el mismo procedimiento de evaluación que para una AR.

Alertas nacionales

Todo lo comentado anteriormente se refiere al sistema de alertas de farmacovigilancia de la Unión, por tanto, a las alertas internacionales.

A nivel nacional, según cómo se inicie la alerta distinguiremos dos tipos:

- Alerta Internacional: aquella que viene decretada por la Autoridad Sanitaria de otro Estado miembro de la Unión Europea o de un país tercero. En este caso, debe comprobarse (por el Área de Farmacovigilancia Veterinaria) si el medicamento objeto de la alerta está autorizado y/o ha sido distribuido en España. En caso afirmativo, se recabará la información que se establece en el Volumen 9B de EudraLex.
- Alerta Nacional: aquella que decreta la AEMPS. Para decretar una alerta nacional la AEMPS seguirá el procedimiento establecido en el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) del DMV correspondiente.

El procedimiento por el que se decreta una alerta nacional es el siguiente:

1. Evaluación:

- a) Examen de la información recogida en el Área de Farmacovigilancia que valorará y, en su caso, propondrá que se ordene una alerta y las medidas cautelares adecuadas.
- b) Se recabará informe del Comité de Seguridad de MV (CSMV).
- c) El Jefe del DMV valorará la conveniencia de decretar la alerta y las medidas cautelares oportunas en función de los datos recogidos del riesgo sanitario.

2. Adopción de medidas:

- a) El Director de la AEMPS, a propuesta del Jefe del DMV, resolverá decretar la alerta y ordenará las medidas que, en su caso, procedan.

3. Transmisión de la alerta

- a) Una vez evaluada la información y ordenada la alerta por el Director, con las medidas cautelares que procediesen, el DMV transmitirá la Nota de la Alerta por correo electrónico a: las Autoridades Sanitarias de las CCAA, Consejos Generales de Colegios Oficiales de Veterinarios y de Farmacéuticos, Ministerio de agricultura, pesca y alimentación (MAPA), Gabinete de Prensa, Call-Center y Subsecretaría del Ministerio de Sanidad y asociaciones de mayoristas y detallistas.
- b) Además, se informará al CSMV.
- c) Asimismo, se notificará la alerta al TAC.
- d) Además, si fuese necesario, se cumplimentará el documento internacional de alerta, que se remitirá a los EEMM de la Unión Europea según el correspondiente procedimiento de la EMA
- e) Se elaborará una Nota Informativa para ser añadida a la página web de la AEMPS.

En la AEMPS, además de publicarse en la web, se incluyen en el Boletín Anual de Farmacovigilancia.

4. Actuaciones posteriores a la transmisión de una alerta

- a) En caso necesario, la jefa del DMV podrá solicitar una inspección a la Comunidad Autónoma donde se encuentre ubicado el TAC. En caso de no estar transferida la competencia, la investigación la realizará el Departamento de Inspección y Control de Medicamentos de la AEMPS.
- b) Dicha CA remitirá un informe con el resultado de la investigación.
- c) Si procede recoger muestras durante la inspección, éstas serán enviadas a los Laboratorios Oficiales de Control de la AEMPS, que emitirán un informe de los resultados analíticos.

- d) Si, a la vista de la información previa, del informe de la CA y del informe de los Laboratorios Oficiales de Control, el Director de la AEMPS resuelve el levantamiento de la medida cautelar previamente adoptada, se procederá a comunicarlo al TAC, así como a los demás destinatarios de la alerta.
- e) En caso de haberse decretado la retirada del mercado, el TAC, una vez terminado el proceso, bajo la responsabilidad de su Director Técnico, deberá informar a la CA y al DMV de la medida adoptada y aportar los certificados correspondientes.
- f) La CCAA o el DCIM de la AEMPS, según proceda, comprobarán, en caso necesario, en una inspección posterior, el destino del lote o lotes.

Capítulo IX

Alertas por defectos de calidad de los medicamentos veterinarios

Los defectos de calidad abarcan diversos tipos de defectos clasificados según su gravedad, tanto de un medicamento, sustancia activa y medicamento en investigación que puede dar lugar a una alerta y a la retirada del producto o a una restricción temporal en el suministro.

Todas las autoridades competentes concernidas deben estar informadas a tiempo, en caso de que se confirme un defecto de calidad, de aquí la importancia de la armonización en la evaluación de los estados miembros sobre la necesidad de transmitir una alerta rápida de un defecto de calidad en un medicamento. La Unidad de Farmacovigilancia, Defectos de Calidad y Comercio Exterior del Departamento de Medicamentos Veterinarios de la AEMPS, es responsable en España de gestionar y evaluar las sospechas de los defectos de calidad de los medicamentos veterinarios, iniciando, cuando procede, las correspondientes Alertas de Calidad a nivel nacional e internacional, que se publican en la web de la AEMPS así como las correspondientes medidas reguladoras sobre las autorizaciones de comercialización. Esta Unidad está en permanente contacto con el Departamento de Inspección y Control de la AEMPS, con quien, para algunas acciones, contará con su colaboración.

El Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE, entró en aplicación en enero del 2022. Este regula, a nivel de la UE, la introducción en el mercado, la fabricación, la importación, la exportación, el suministro, la distribución, la farmacovigilancia y el control y uso de estos medicamentos. La existencia de un amplio marco normativo que regule todos los aspectos relacionados con los medicamentos veterinarios es fundamental para garantizar que los medicamentos existentes en el mercado tienen probadas garantías de calidad, seguridad y eficacia. Entre los aspectos más importantes que deben ser regulados se encuentra la calidad de los medicamentos, ya que es un punto clave para asegurar su seguridad y eficacia.

El Reglamento 2019/6 establece que para garantizar la calidad de los medicamentos fabricados en la Unión debe exigirse el respeto de los principios de las buenas prácticas de fabricación (GMP) de dichos medicamentos, con independencia de su destino final. Además, entre su articulado, establece una serie de disposiciones relativas a garantizar la calidad de los medicamentos

durante toda su vida útil, así como las medidas regulatorias en caso de defectos de calidad que supongan un riesgo para la salud pública, sanidad animal o el medio ambiente.

El Volumen 4 de EudraLex, establece las Normas de Correcta Fabricación (GMP) de Medicamentos. Los anexos 4 y 5 están dedicados a las GMP de Medicamentos Veterinarios, que se encuentran actualmente en revisión. El Volumen 4 dedica su Capítulo 8 a reclamaciones, defectos de calidad y retirada de productos.

El documento de referencia sobre los problemas de calidad es el “Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information” (*conocido como el “Compilation”*). El “Compilation” sirve principalmente para tener un enfoque armonizado y para facilitar la cooperación para las inspecciones dentro de los estados miembros europeos. Se aplica a las inspecciones de las buenas prácticas de fabricación (GMP) y buenas prácticas de distribución (GDP) e incluye los siguientes puntos:

- Gestión y clasificación de informes de sospechas de defectos de calidad en medicamentos y toma de decisiones basada en riesgos.
- Procedimiento para la gestión de alertas rápidas derivadas de la evaluación del riesgo de defectos de calidad.
- Procedimiento para coordinar la verificación del estatus de GMPs de los fabricantes en terceros países.
- Modelo para la planificación basada en el riesgo para las inspecciones de los fabricantes de productos farmacéuticos.
- Procedimiento para tratar incumplimientos graves de las GMPs que requieran medidas coordinadas para proteger la salud pública o animal.
- Procedimiento para el tratamiento de información de incumplimiento grave de las GMPs procedente de autoridades de terceros países u organizaciones internacionales.

A nivel nacional, la normativa que regula la gestión de las sospechas de defectos de calidad y las medidas de actuación en caso de defectos de calidad es la siguiente:

El **Real Decreto 1275/2011**, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal “Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios” y se aprueba su Estatuto establece entre las funciones del Comité de Medicamentos Veterinarios y el Comité de seguridad de Medicamentos Veterinarios el informar preceptivamente en el procedimiento de suspensión o revocación de una autorización de comercialización en caso de riesgo para la salud pública, sanidad animal o el medio ambiente.

El **Real Decreto 824/2010**, sobre laboratorios farmacéuticos, fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación establece disposiciones relativas a las Retiradas por problemas de calidad.

El **Real Decreto Legislativo 1/2015**, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios establece una serie de Medidas cautelares cuando se sospeche de un riesgo grave.

Consideraciones generales y aspectos regulatorios

Un defecto de calidad (DC) de un medicamento puede ser definido como un atributo o un componente del medicamento, que puede afectar a la calidad, seguridad o eficacia del producto y/o que no está en consonancia con las condiciones de autorización del medicamento veterinario, o con las condiciones de comercialización. Es decir, se trata de una desviación en las especificaciones de un medicamento con repercusión en su calidad, seguridad o eficacia.

Atendiendo a su gravedad, los DC se clasifican en:

Clase I: Defectos que constituyen un peligro potencial para la salud de los animales, de las personas (manipuladores, consumidores, etc.) o del medioambiente. Ejemplos:

- 1.1 - Producto incorrecto (la etiqueta no corresponde al contenido).
- 1.2 - Producto correcto, pero con error en la concentración, con graves consecuencias clínicas.
- 1.3 - Contaminación microbiana de productos estériles (inyectables u oftálmicos).
- 1.4 - Contaminación química con graves consecuencias clínicas.
- 1.5 - Mezcla de productos con más de un envase afectado (fraude).
- 1.6 - Error en un principio activo de un producto que contiene varios (multicomponente), con graves consecuencias clínicas.

Clase II: Defectos que podrían ocasionar una enfermedad o un tratamiento inadecuado, pero no pertenecen a la clase I. Ejemplos:

- 2.1 - Error u omisión en el etiquetado: texto/cifras/dibujos inexactos o ausentes
- 2.2 - Información errónea u omisión el prospecto.
- 2.3 - Contaminación microbiana en medicamentos NO estériles, con consecuencias clínicas.

- 2.4 - Contaminación química/física (impurezas significativas, contaminación cruzada, partículas, etc.) según las especificaciones del producto (Real Farmacopea Española).
- 2.5 - Mezcla de productos en los envases (fraude).
- 2.6 - Incumplimiento de las especificaciones del medicamento (determinación, estabilidad, llenado/peso).
- 2.7 - Sistemas de cierre inseguro, con graves consecuencias clínicas (citotóxicos, tapones de seguridad para niños, productos potentes, etc).

Clase III: Defectos que pueden no presentar riesgos graves para la salud, pero cuya retirada se ha iniciado por otras razones que no pertenecen a las clases I y II.

- 3.1 - Defectos de acondicionamiento: error/omisión de nº de lote o fecha de caducidad, idioma erróneo
- 3.2 - Sistema de cierre defectuoso.
- 3.3 - Contaminación: suciedad, detritus o partículas.

Se entiende por «sospecha de DC»: notificación que se recibe relacionada con un producto del que se sugiere que no cumple la calidad apropiada (diferencias en sus características que se alejan de las definidas en las especificaciones de calidad incluidas en su AC, fabricación deficiente, deterioro de MV, etc).

Se reciben informes de DC de distintas fuentes, tales como:

- Laboratorios titulares (TAC) (resultado fuera de especificaciones, reclamaciones).
- Laboratorios fabricantes; laboratorios de importación.
- Distribuidores/Mayoristas.
- Autoridades Sanitarias (estudios de mercados, denuncia).
- Profesionales sanitarios (uso, reclamaciones).
- Usuarios (experiencia de uso, sospecha de acontecimientos adversos-SAA).

Es importante informar estos defectos de manera oportuna porque a veces es necesario implementar medidas urgentes para proteger la salud pública y la salud animal, como la retirada del mercado de uno o más lotes defectuosos de un medicamento o la prohibición del suministro.

Hay que tener en cuenta que un informe de una reacción adversa o una señal que surja del proceso de detección de señales, puede ser debido a un defecto en la calidad del producto en cuestión.

Las responsabilidades del TAC respecto a las sospechas de DC:

- De acuerdo al Art.97 del Reglamento 2019/6, La persona cualificada responsable de la fabricación y liberación de lotes velará por que cada lote de medicamentos veterinarios haya sido fabricado de conformidad con las buenas prácticas de fabricación y probado de conformidad con los términos de la autorización de comercialización. Dicha persona cualificada elaborará un informe de control al respecto. Tales informes de control serán válidos en toda la Unión.
- Disponer de un sistema para registrar, evaluar, investigar y revisar sospechas de DC.
- De acuerdo con el Art. 35.1 del Real Decreto 824/2010, los laboratorios farmacéuticos fabricantes implantarán un sistema de registro y examen de las reclamaciones.
- De acuerdo con el Art.127 del Reglamento 2019/6, el titular de la autorización de comercialización deberá tener a su disposición los resultados de los controles efectuados del medicamento o de sus componentes y los productos intermedios de la fabricación, según los métodos previstos en la autorización de comercialización.
- De acuerdo con el Art. 51 del Real Decreto 824/2010, el TAC o el fabricante y/o importador, en el caso de medicamentos no comercializados en España, deberán notificar inmediatamente a la AEMPS a través del sistema electrónico establecido por la misma, cualquier problema de calidad que pudiera llevar a la retirada del medicamento del mercado, suministrando toda la información disponible y en particular la relativa a la distribución del lote o lotes afectados. Esto incluye posibilidad de un defecto en la fabricación, deterioro del producto, la detección de medicamentos falsificados o de otros problemas graves de calidad del producto.
- De acuerdo con el Art. 42.8 del Real Decreto 1157/2021, el TAC deberá garantizar la adecuación de los medicamentos en el mercado e informar de cualquier posible retirada de lotes del mercado. Comunicará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a las comunidades autónomas y a las autoridades de todos los países donde se haya distribuido, con la rapidez adecuada a cada caso y exponiendo los motivos, toda acción emprendida para retirar un lote del mercado.
- De acuerdo con el Art. 42.6 del Real Decreto 1157/2021, el titular de la autorización de comercialización o del registro de un medicamento está obligado durante su vigencia a recopilar las sospechas de defectos de calidad de sus medicamentos informando inmediatamente y, en todo caso, en un plazo máximo de 10 días, a la AEMPS.

El TAC deberá tener a su disposición los resultados de los controles efectuados del medicamento o de sus componentes y los productos intermedios de la fabricación, según los métodos previstos en la autorización de comercialización (Reglamento 2019/6 Art.127.1.).

El TAC registrará en la base de datos sobre medicamentos las fechas de introducción en el mercado de sus medicamentos veterinarios autorizados, así como información sobre la disponibilidad de cada medicamento veterinario en cada Estado miembro de que se trate y, en su caso, las fechas de cualquier suspensión o revocación de las autorizaciones de comercialización en cuestión. (Reglamento 2019/6 Art.58.6).

Por tanto, veis que una de las principales responsabilidades del TAC en el caso de (sospechas de) defectos de calidad es notificar a las autoridades competentes.

En el caso de defectos de calidad de medicamentos autorizados a nivel nacional (incluidos DC y RM), los titulares de autorizaciones de comercialización y/o fabricación deben notificarlo a la(s) autoridad(es) nacional(es) competente(s) pertinente(s).

En el caso de medicamentos centralizados, los titulares de autorizaciones de comercialización y/o fabricación están obligados a informar a la EMA de cualquier defecto de calidad del medicamento, incluida una sospecha de defecto, de un medicamento centralizado que podría dar lugar a una retirada del mercado o a una restricción anormal del suministro. Esto incluye:

- a) Cualquier prohibición o restricción impuesta por la autoridad competente de cualquier país en el que se comercialice el medicamento.
- b) Cualquier información nueva que pueda influir en la evaluación de los beneficios y riesgos del medicamento, incluida información sistemática sobre advertencias relacionadas con problemas de fabricación emitidas por autoridades competentes fuera del Espacio Económico Europeo (EEE).

Además, los TAC de medicamentos centralizados deben notificar a las autoridades nacionales competentes de los EEMM o a las autoridades de terceros países donde se distribuyen o van a suministrarse los productos sospechosos defectuosos en caso de restricción del suministro.

Las responsabilidades de las Autoridades sanitarias respecto a las sospechas de DC:

- Disponer de procedimientos escritos que cubran el manejo de sospechas de DC (dentro y fuera de horario de oficina).

En el caso de medicamentos centralizados, EMA mantiene un sistema de informes que consiste en una plantilla de informe de producto defectuoso en formato PDF disponible en su página web (común para medicamentos de uso humano y veterinarios).

Los titulares de autorizaciones de comercialización y/o fabricación deben utilizar esta plantilla para notificar a la EMA sobre:

- Defectos de calidad de los medicamentos centralizados.
- Restricciones en el suministro debido a un defecto de calidad o un problema de buenas prácticas de fabricación que afectan a los medicamentos centralizados.

La EMA coordina la evaluación de los informes de defectos de calidad de los medicamentos centralizados. La EMA desempeña una función de coordinación entre el TAC, los ponentes (Rapporteur) responsables del producto en el comité científico pertinente de la EMA, la autoridad supervisora y las autoridades nacionales competentes donde se comercializa el producto.

El/los Rapporteur y la autoridad de control evalúan el informe del defecto de calidad y brindan recomendaciones sobre acciones regulatorias, según sea necesario.

La evaluación tiene en cuenta:

- El riesgo para la salud del paciente o de los animales.
- El alcance del defecto de calidad en términos de lotes y distribución en el mercado.
- El impacto en el mercado.
- La(s) causa(s) raíz del defecto.
- Cualquier acción correctiva y preventiva (CAPA) inmediata o a largo plazo.

La EMA informa al TAC del resultado de la evaluación.

Alertas rápidas (AR):

Si la naturaleza de un defecto de calidad de un medicamento presenta un riesgo grave para la salud pública y animal, las autoridades nacionales competentes se informarán mutuamente a través del sistema de alerta rápida.

Las responsabilidades del TAC respecto a las Alertas rápidas:

- Establecer y mantener un sistema para llevar a cabo la retirada efectiva y rápida del mercado de los lotes afectados.
- Implantar un sistema eficaz de retirada rápida y permanente del MV de la red de distribución (Art. 35.1 Real Decreto 824/2010).

- Establecer procedimientos escritos, regularmente revisados y actualizados, para llevar a cabo cualquier actividad de retirada.
- Implementar procedimientos de retirada de los lotes del medicamento veterinario afectado por un DC que pudiera poner en riesgo la vida de los animales, personas o el medio ambiente.
- Notificar la retirada de un MV del mercado a la Autoridad competente y a los usuarios, así como (siempre que sea posible) los EEMM destinatarios de los lotes defectuosos. Es responsabilidad del TAC la retirada de los lotes afectados. Las AACCC de la UE deben asistir al TAC en el proceso de retirada del mercado o monitorizar su eficiencia.

El TAC registrará en la base de datos sobre medicamentos de la Unión (UPD) las fechas de cualquier suspensión o revocación de las autorizaciones de comercialización en cuestión. (Art.58.6 Reglamento 2019/6)

Según el Art. 42 del Real Decreto 1157/2021, el TAC está obligado durante su vigencia a:

- Garantizar la adecuación de los medicamentos en el mercado e informar de cualquier posible retirada de lotes del mercado. Comunicará a AEMPS, a las CCAA y a las autoridades de todos los países donde se haya distribuido, con la rapidez adecuada a cada caso y exponiendo los motivos, toda acción emprendida para retirar un lote del mercado.
- Entregar, a petición de las autoridades competentes, las sustancias en las cantidades suficientes para proceder a los controles que se consideren necesarios en relación con sus medicamentos.
- Colaborar en los programas oficiales de control de medicamentos veterinarios promovidos por la autoridad competente, incluidas las CCAA y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla, aportando aquellos datos de distribución o dispensación que se requieran para una correcta trazabilidad de los mismos.

Respecto al distribuidor mayorista de comercio paralelo, entre las obligaciones de este se encuentran: Recopilar las sospechas de defectos de calidad del medicamento e informar de ellas al TAC del medicamento objeto del comercio paralelo (Art.52 Real Decreto 1157/2021).

Las responsabilidades de las Autoridades sanitarias respecto a las Alertas rápidas:

- a) Disponer de procedimientos escritos que cubran el manejo de retiradas de lotes de las compañías o profesionales sanitarios (dentro y fuera de horario de oficina).
- b) Adoptar las medidas para ordenar la retirada del mercado del MV: a) cuyo DC suponga un riesgo importante para la vida de los animales, personas o

medio ambiente en un uso normal; b) si un lote no es conforme al informe de control del fabricante o a las especificaciones de la Autorización de comercialización al que no se le hayan practicado los controles preceptivos o que no cumpla alguna de las características contenidas en su Autorización de Comercialización.

c) Notificar al resto de las AACC la retirada de un MV en su territorio.

La EMA es responsable de mantener una lista de alerta rápida de puntos de contacto, que incluye autoridades nacionales competentes en los Estados miembros del EEE, la Comisión Europea y autoridades y organizaciones reguladoras internacionales asociadas.

De acuerdo con el Art.127.2 del Reglamento 2019/6, si una Autoridad competente llega a la conclusión de que un lote de un medicamento veterinario no es conforme al informe de control del fabricante o a las especificaciones que figuran en la autorización de comercialización: a) adoptará medidas en relación con el TAC y el fabricante; y b) informará de ello a las AC de los demás EEMM en los que esté autorizado el MV, así como a la EMA en caso de MV centralizados.

Según el Art.129 sobre Restricciones temporales de seguridad del Reglamento 2019/6: La Autoridad competente (o la Comisión en el caso de MV centralizados) podrán, en caso de riesgo para la salud pública, la sanidad animal o el medio ambiente que exija una actuación urgente, imponer restricciones temporales de seguridad al TAC y a otras personas sujetas a obligaciones en virtud del presente Reglamento (i.e. fabricantes, distribuidores). Dichas restricciones temporales de seguridad podrán incluir lo siguiente:

- a) Restricción del suministro del medicamento veterinario a petición de la autoridad competente y, en el caso de medicamentos veterinarios autorizados por el procedimiento centralizado, también a petición de la Comisión a la autoridad competente.
- b) Restricción del uso del medicamento veterinario a petición de la autoridad competente y, en el caso de medicamentos veterinarios autorizados con arreglo al procedimiento centralizado, también a petición de la Comisión a la autoridad competente.
- c) suspensión de una autorización de comercialización por la autoridad competente que la haya concedido y, en el caso de un medicamento veterinario autorizado por el procedimiento centralizado, por la Comisión.

La autoridad competente de que se trate informará, a más tardar el primer día hábil siguiente, a las demás AACC y a la Comisión de cualquier restricción temporal de seguridad impuesta. En el caso de autorizaciones centralizadas, la Comisión informará en el mismo plazo a las autoridades competentes de cualquier restricción temporal de seguridad impuesta.

Las AACC y la Comisión podrán, a la vez que imponen una restricción, someter la cuestión a la EMA (remisión en interés de la Unión).

La Autoridad competente (o la Comisión en el caso de MV centralizados) suspenderá o revocará la autorización de comercialización o pedirá al TAC que presente una solicitud de modificación de sus términos cuando la relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario ya no sea positiva o sea insuficiente para garantizar la seguridad alimentaria. (Art.130 del Reglamento 2019/6).

En caso de riesgo para la salud pública, la sanidad animal o el medio ambiente, la Autoridad competente (o la Comisión en el caso de MV centralizados) prohibirán el suministro de un medicamento veterinario y exigirán al TAC o a los proveedores que dejen de suministrar dicho medicamento veterinario o lo retiren del mercado si se cumple cualquiera de las condiciones siguientes (Art.134 del Reglamento 2019/6):

- a) La relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario ya no es positiva.
- b) La composición cualitativa o cuantitativa del medicamento veterinario no corresponde a la del resumen de las características del medicamento.
- c) No se efectuaron los controles de calidad según los métodos previstos en la autorización de comercialización.
- d) El etiquetado incorrecto podría entrañar un riesgo grave para la salud pública o la sanidad animal.

La prohibición de suministro y la retirada del mercado podrán limitarse a lotes de fabricación objetados del medicamento veterinario afectado.

La base de datos de fabricación y distribución al por mayor contendrá información sobre la suspensión o revocación, por parte de las AACC, de todas las autorizaciones de fabricación y distribución al por mayor. (Art.91.2 Reglamento 2019/6).

Los EEMM están obligados a adoptar todas las medidas necesarias para garantizar que un medicamento se retira del mercado si se demuestra que es nocivo en las condiciones normales de uso, si su composición no se ajusta a la declarada o si los controles sobre el producto acabado o durante el proceso de fabricación u otro requerimiento de la autorización de fabricación no se cumplen.

De acuerdo con el Art.109 del Real Decreto Legislativo 1/2015 sobre Medidas cautelares:

En el caso de que exista o se sospeche razonablemente la existencia de un riesgo inminente y grave para la salud, las autoridades sanitarias podrán adoptar las siguientes medidas cautelares en el ámbito de esta ley:

- a) La puesta en cuarentena, la retirada del mercado y la prohibición de utilización de medicamentos, así como la suspensión de actividades, publicidad y la clausura provisional de establecimientos, centros o servicios.

- b) La puesta en cuarentena supondrá el bloqueo inmediato en el establecimiento farmacéutico en que se encuentren o al que se destinen, en caso de transporte no concluido, por el tiempo que se determine o hasta nueva orden, a cargo de su responsable.

La duración de las medidas a que se refiere el apartado anterior, que se fijarán para cada caso, sin perjuicio de las prórrogas sucesivas acordadas por resoluciones motivadas, no excederá de lo que exija la situación de riesgo inminente y grave que la justificó.

La AEMPS deberá ser informada de modo inmediato por la autoridad sanitaria que adoptó la medida cautelar. De las medidas cautelares la AEMPS dará conocimiento por los medios idóneos y con la rapidez adecuada a cada caso, a los servicios sanitarios, entidades responsables o público en general, según proceda.

El coste de las medidas cautelares será sufragado por la persona física o jurídica que hubiese dado lugar a su adopción.

Según el Art.51 del Real Decreto 824/2010, sobre Retiradas por problemas de calidad:

La AEMPS ordenará la retirada del medicamento e informará de cualquier deficiencia de un medicamento a las autoridades competentes de las CCAA y a las autoridades sanitarias de todos los países donde se haya podido distribuir el lote o los lotes afectados, e indicará el motivo de esta retirada.

El TAC del medicamento afectado colaborará con la AEMPS, que coordinará con las CCAA la supervisión de la eficacia de la retirada.

La AEMPS y las autoridades sanitarias competentes de las CCAA llevarán a cabo las inspecciones oportunas para investigar los problemas de calidad que hayan motivado una retirada del mercado del medicamento, en sus respectivos ámbitos de competencia.

Respecto al comercio paralelo: la AEMPS podrá suspender o revocar la autorización de comercio paralelo al distribuidor cuando proceda por defectos de calidad del medicamento de origen o del similar autorizado en España. (Art.56 Real Decreto 1157/2021).

De acuerdo con la Guía de NCF de medicamentos de la UE (6.35):

- Deben investigarse los resultados fuera de especificaciones, así como cualquier tendencia fuera de lo esperado.
- Los resultados fuera de especificaciones confirmadas o con tendencia negativa significativamente relevante, que afecten a lotes de producto que se encuentran en el mercado, se deben comunicar a las AACC pertinentes.
- Debe analizarse el posible impacto en los lotes en el mercado.

El Volumen 4, Capítulo 8: Reclamaciones, defectos de calidad y retiradas de productos:

- Da gran importancia a la gestión de reclamaciones (todas deben ser documentadas y evaluadas), al personal (entrenado y experimentado) y recursos a su cargo, así como a su investigación y toma de decisiones.
- Establece las bases para una adecuada investigación de los DC, con puntos mínimos que deben cubrirse
- Aplica herramientas como el análisis de riesgos y el análisis de causa raíz: a) cuando no se pueda determinar la causa, debe identificarse la más probable; b) cuando la causa sea el error humano debe justificarse y garantizar que no se pasan por alto; c) implementar un CAPA y evaluar su eficacia; y d) revisión y análisis de tendencias.
- Retiradas y otras medidas de minimización de riesgos (como la emisión de mensajes de advertencia a los profesionales sanitarios sobre el uso de un lote potencialmente defectuoso).

Alertas por defectos de calidad

Una Alerta rápida por DC es la notificación urgente por una Autoridad competente a otra/s Autoridad/es competente/s (nacionales e internacionales) de la toma de decisiones de una medida reguladora (= MEDIDAS CAUTELARES; ej: retirada de lotes del mercado) en relación a un defecto de calidad; entendiéndose por retirada del mercado: la retirada del medicamento veterinario de toda o alguna parte de la cadena de distribución (incluida la cadena minorista, hasta las existencias del propio veterinario).

Es un sistema de aviso urgente entre Autoridades competentes en el Espacio Económico Europeo (EEE) y países adheridos, países del Acuerdo de Reconocimiento Mutuo, la EMA, la Comisión Europea, las autoridades que participan en PIC/S (The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) y distintas organizaciones internacionales (OMS, EDQM, etc.), para intercambiarse información sobre Defectos de Calidad de medicamentos, sobre retiradas del mercado, incluyendo medicamentos falsificados, cuando se necesita adoptar una medida urgente por razón de salud pública o sanidad animal. Afecta tanto a medicamentos de uso humano como a medicamentos de uso veterinario. El sistema se puede emplear también para intercambiarse información sobre defectos de calidad, fraudes y falsificados de sustancias activas y medicamentos en investigación cuando la información sea relevante.

El propósito del Sistema de AR es transmitir únicamente las informaciones urgentes y graves que no deben retrasarse. Para asegurar la eficacia, el sistema no debe saturarse con comunicaciones que no son candidatas a una AR por DC.

La directriz que regula este procedimiento en la UE es el “**Compilation**” en su versión vigente, que sirve a para armonizar la gestión de las comunicaciones de sospechas de Defectos de Calidad en medicamentos y para evaluar la necesidad de transmitir una Alerta Rápida de un Defecto de Calidad (AR de DC). Cada Autoridad Competente debe tener un procedimiento para recibir y gestionar comunicaciones de Defectos de Calidad, de Retiradas de Mercado y Alertas Rápidas de medicamentos veterinarios autorizados en su Estado, durante la jornada laboral y fuera de ella.

Es responsabilidad del TAC la retirada de los lotes afectados. Las autoridades competentes de la UE deben asistir al TAC en el proceso de Retirada del Mercado y/o monitorizar su eficiencia.

Las autoridades competentes se asegurarán de que las informaciones que supongan un serio riesgo para la salud se notifican rápidamente al resto de los Estados miembros. Se hará a través del sistema de AR de DC. La responsabilidad de notificar a los profesionales de salud, medios de comunicación y el público en general pueden variar entre los estados miembros. La Alerta Rápida se iniciará cuando se declare una retirada del mercado de un medicamento veterinario, o una retirada de uno o varios lotes.

Criterios para decretar una AR de DC:

El propósito del Sistema de AR es transmitir únicamente las informaciones urgentes y graves que no deben retrasarse. Para asegurar la eficacia, el sistema no debe saturarse con comunicaciones que no son candidatas a una AR por DC. Siempre debe hacerse una evaluación previa de la gravedad del defecto, su potencial para causar daño a las personas o animales, consumidores, operadores o al medio ambiente y conocer la distribución del lote/s.

Así, la clasificación de las alertas se basará en los criterios de riesgo para la salud establecidos en el “Compilation”:

1. Los DC de Clase I, son aquellos que potencialmente pueden ser mortales. En este caso la AR se enviará a todos los destinatarios que aparecen en el listado de AR, independientemente de si el medicamento (lote/s) se ha exportado o no a ese país.
2. Los DC de Clase II, son aquellos que pueden causar enfermedad o mal uso del medicamento, pero no son clasificados como Clase I. En este caso la AR se enviará a todos los destinatarios que aparecen en el listado de AR, pues puede ser difícil identificar los países donde se haya destinado el lote/s. Si hubiese seguridad de la distribución del lote/s, entonces la AR se enviaría solamente a esos países donde se han distribuido los lotes afectados por el DC.
3. Los DC de Clase III, son aquellos defectos que no suponen un riesgo

significativo para la salud, pero que su retirada del mercado puede obedecer a otras razones. En estos casos, normalmente, no se notifican a través del Sistema de AR.

4. Cuando se considere oportuno, el Sistema de AR por DC puede ser empleado para notificar a las Autoridades Competentes de las retiradas del mercado o embargos de la distribución de medicamentos veterinarios como consecuencia de una Suspensión o Revocación de la autorización de comercialización.

Procedimiento de la notificación de una AR de DC

El procedimiento incluye:

- Inicio y envío de la AR de DC.
- Respuesta a la AR de DC.
- Informe de evaluación de la AR de DC.

La autoridad competente del Estado miembro que identifica por primera vez el DC de un medicamento veterinario es responsable de investigarlo y, en caso necesario, de decretar la correspondiente AR de DC y comunicarlo a los destinatarios. En el caso de los procedimientos centralizados, el responsable de liderar la investigación y, en su caso, de decretar la correspondiente AR también es el Estado miembro que detectó por primera vez el defecto.

La AR incluirá unas recomendaciones (acciones propuestas) para los Estados Miembros afectados por la AR. En el caso de los medicamentos centralizados, si hay tiempo suficiente, el contenido de las acciones propuestas se acordará por la EMA y el Ponente/Rapporteur. En caso de Distribución Paralela, el sistema opera de la misma manera, pero debe identificarse claramente los formatos y lotes, especialmente si hay procesos de re- etiquetado, para tener la total seguridad de qué formatos están afectados. En el caso de Comercio Paralelo, el Estado miembro que detectó por primera vez el DC será quien decrete la AR.

Formato de la AR y su transmisión:

En el "Compilation" se incluye el modelo de notificación de Defectos de Calidad en el Anexo 2.

- a) La transmisión de la AR, se realizará mediante e-mail, cumplimentándose en inglés el modelo específico para ello. Se enviará a través del buzón creado a tal efecto, y se remitirá a la lista de distribución de AR por DC. El modelo de alerta, los documentos que se consideren relevantes y el listado de distribución se adjuntarán al e-mail.

- b) La transmisión de una AR de DC de Clase I, debe hacerse simultáneamente (entendiéndose como lo más próximo en el tiempo) con la adopción de la medida a nivel nacional).
- c) La transmisión de una AR de DC de Clase II debe hacerse, si es posible, simultáneamente con la adopción de la medida a nivel nacional. En todo caso, siempre dentro de las 24 horas siguientes a su adopción.

Lista de contactos de la AR

Existe una lista de contactos que EMA mantiene actualizada. Esta lista contiene las señas de las autoridades competentes en Medicamentos de uso veterinario.

Normalmente, cada autoridad designa una persona de contacto para estas alertas. Cualquier cambio de la información del listado debe comunicarse rápidamente a la EMA. La cual distribuirá inmediatamente dichos datos a toda la lista por e-mail.

Fraude y falsificados: Este Sistema de Alerta Rápida, se debe utilizar para notificar a otras Autoridades la detección de la distribución de medicamentos veterinarios ilegales (por falsificación o fraudulentos por motivos relacionados con la fabricación, empaquetado, distribución o promoción, y medicamentos veterinarios que contienen Sustancias Activas Falsificadas). La autoridad competente que detecte en primer lugar el fraude o falsificación debe emitir la notificación. El formato para la notificación de AR será el mismo del Anexo 2 del “Compilation” para las AR por DC, debiéndose indicar claramente que se trata de un problema de Fraude o Falsificación. La notificación deberá enviarse a toda la lista de destinatarios.

Acción de Seguimiento

Cada Autoridad debe tener un PNT con los pasos o acciones a seguir tras decretarse una AR. Los países a los que se haya exportado un medicamento veterinario sometido a una retirada, monitorizarán la retirada en su territorio.

La Autoridad Supervisora pertinente, debe investigar las circunstancias que llevaron a la distribución del medicamento veterinario defectuoso y asegurarse de que el TAC o el Fabricante adoptan las medidas correctoras necesarias para evitar que el problema se repita. La EMA coordinará el Seguimiento de las acciones de retirada en los medicamentos veterinarios.

Centralizados.

Todas las acciones de seguimientos transmitidos por el sistema de AR se harán en el formato específico de “Seguimientos y Medidas No Urgentes para DC” del Anexo 32 del “Compilation”, para diferenciarlos de las nuevas ARs. Los mensajes y formatos llevarán un código referenciado al de la Alerta inicial y siguiendo las reglas citadas antes.

A nivel Nacional, la Unidad de Farmacovigilancia, Defectos de Calidad y Comercio Exterior del DMV de la AEMPS es la que se encarga de gestionar las alertas por Defectos de Calidad.

Podremos diferenciar dos tipos de alerta, según quién la decreta:

- a) La alerta internacional viene decretada por la Autoridad sanitaria de otro EM de la UE o por la EMA. En este caso, debe comprobarse si el lote o lotes objeto de la alerta han sido distribuidos en España. En caso afirmativo, se transformará en alerta nacional.
- b) Alerta nacional la decreta la AEMPS con información procedente de una CCAA, de un laboratorio o de la propia AEMPS. Cuando se decreta, se notifica internacionalmente conforme lo establecido a nivel europeo.

Capítulo X

La seguridad para el consumidor, el usuario y el medio ambiente de los medicamentos veterinarios

Los medicamentos veterinarios tienen que ser evaluados y autorizados antes de su comercialización de manera que se garantice la protección de la salud humana, salud animal y del medio ambiente frente a los posibles daños causados por el uso de los estos. El expediente de seguridad deberá aportar los datos suficientes para poder llevar a cabo la evaluación de cualquier posible riesgo; y de las medidas para tratar de mitigarlo. Es en la ficha técnica o resumen de características del medicamento, documento dirigido a los profesionales sanitarios, donde se refleja la información necesaria sobre cómo utilizar el medicamento de forma segura (y eficaz), incluyendo las advertencias necesarias para minimizar los riesgos identificados durante la evaluación.

El Reglamento 2019/6, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE, regula la introducción en el mercado, la fabricación, la importación, la exportación, el suministro, la distribución, la farmacovigilancia y el control y uso de estos medicamentos.

La incorporación del Reglamento 2019/6 a nuestro ordenamiento jurídico ha determinado la necesaria adaptación de nuestra normativa en materia de medicamentos veterinarios, alguna de cuyas normas han quedado tácitamente derogadas por el mismo, mientras que otras han devenido inaplicables. Asimismo, el Reglamento (UE) 2019/6 contiene disposiciones que precisan de un ulterior desarrollo para su aplicación.

Con esta finalidad se dictó el Real Decreto 1157/2021, por el que se regulan los medicamentos fabricados industrialmente; el cual viene a sustituir al Real Decreto 1246/2008.

Destacar el Real Decreto Legislativo 1/2015, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, actualmente en proceso de modificación para adecuarlo a esta nueva normativa europea.

De acuerdo con toda esta normativa, ningún medicamento veterinario fabricado industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial podrá ser puesto en el mercado sin la previa autorización de comercialización (o registro simplificado) otorgada por la AEMPS o por la Comisión Europea e inscripción en el Registro de Medicamentos. El procedimiento de autorización de comercialización

tiene por objeto comprobar que el medicamento reúne los requisitos de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información establecidos.

El Real Decreto Legislativo 1/2015, en su artículo 28, establece las garantías de seguridad que deben cumplir los medicamentos veterinarios:

- Los medicamentos, sustancias medicinales y los excipientes serán objeto de los estudios toxicológicos y clínicos que permitan garantizar su seguridad en condiciones normales de uso y que estarán en relación con la duración prevista del tratamiento.
- Los estudios comprenderán ensayos de toxicidad aguda y crónica, ensayos de toxicidad reproductiva y teratogenicidad, ensayos de genotoxicidad y, en su caso, de carcinogenicidad y, en general, aquellos otros que se consideren necesarios para una correcta evaluación de la seguridad y tolerancia de un medicamento en condiciones normales de uso y en función de la duración del tratamiento. En todo caso, se cumplirá la normativa en materia de protección de animales utilizados para fines científicos.

De conformidad con la Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos, y con el Convenio Europeo sobre Protección de los Animales Vertebrados Utilizados con Fines Experimentales y Otros Fines Científicos, las pruebas se realizarán de acuerdo con el principio de las 3R, de forma que se utilice el menor número de animales (Reducción) y se cause el menor dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero (Refinamiento); y se utilizarán pruebas alternativas in vitro (Remplazo), cuando las haya, para sustituir o disminuir el uso de animales o reducir su sufrimiento.

A nivel nacional, esta normativa está desarrollada por el Real Decreto 53/2013, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia.

Los medicamentos veterinarios serán objeto de estudios y ensayos complementarios que permitan garantizar su seguridad, en los que se tendrá en cuenta:

- a) Cuando se administran a animales productores de alimentos destinados al consumo humano debe conocerse el tiempo de espera adecuado para eliminar los riesgos para las personas que se deriven de los residuos o metabolitos de aquéllos.
- b) Las repercusiones sobre las personas que los manejan, principalmente para los productos destinados a la mezcla con los piensos.
- c) Las influencias sobre el medio ambiente, cuando puedan dar lugar a una acción residual a través de los productos de desecho.

- d) Tratándose de productos biológicos y de las vacunas en particular, las repercusiones epizooticas.

Sin perjuicio de su propia responsabilidad, todas las autoridades y profesionales sanitarios, así como los laboratorios farmacéuticos y entidades de distribución, están obligados a colaborar diligentemente en el conocimiento de la seguridad del producto. Asimismo, los profesionales sanitarios, los laboratorios farmacéuticos y las entidades de distribución están obligados a comunicar a las autoridades sanitarias las anomalías de las que tuvieran noticia.

Los requisitos técnicos que debe cumplir toda solicitud de autorización de medicamentos veterinarios se establecen en el anexo II del Reglamento 2019/6, modificado por el Reglamento Delegado 2021/805.

Dependiendo de la naturaleza del principio activo y su mecanismo de acción, un medicamento veterinario puede ser clasificado como:

- a. No biológico.
- b. Biológico no inmunológico.
- c. Biológico inmunológico

Independientemente de su clasificación, el expediente que acompaña a la solicitud de autorización de comercialización de un medicamento veterinario se divide en:

- Parte 1. Resumen del expediente
- Parte 2: Documentación sobre calidad (información fisicoquímica, biológica o microbiológica).
- Parte 3: Documentación relativa a la seguridad (pruebas de seguridad y de residuos)
- Parte 4: Documentación sobre la eficacia (estudios preclínicos y ensayos clínicos).

Centrándonos en la Parte 3 del expediente, la documentación relativa a la seguridad deberá incluir la información adecuada para evaluar:

- a) La posible toxicidad del medicamento veterinario y los efectos peligrosos o no deseados que puedan producirse en la especie de destino en las condiciones de uso propuestas.
- b) Los posibles riesgos resultantes de la exposición de las personas al medicamento veterinario, por ejemplo, durante su administración al animal.
- c) Los posibles riesgos medioambientales debidos al uso del medicamento veterinario.
- d) Los posibles efectos nocivos para el consumidor de los residuos del medicamento veterinario en productos alimenticios procedentes de animales tratados y los inconvenientes que puedan crear dichos residuos en la transformación industrial de los productos alimenticios.

En el caso concreto de los medicamentos clasificados como No Biológicos, de acuerdo con el anexo II del Reglamento 2019/6, la estructura del expediente de seguridad de este tipo de medicamentos es la siguiente:

3A. Pruebas de seguridad

3A1. Identificación exacta del medicamento y sus principios activos

3A2. Farmacología

3A2.1. Farmacodinamia 3A2.2. Farmacocinética

3A3. Toxicología

3A3.1. Toxicidad por dosis única

3A3.2. Toxicidad por administración repetida 3A3.3. Tolerancia en la especie de destino

3A3.4. Efectos tóxicos en la función reproductora, incluida la teratogenicidad

3A3.5. Genotoxicidad

3A3.6. Carcinogenicidad

3A3.7. Excepciones

3A4. Otros requisitos

3A4.1. Estudios especiales

Parte A: Pruebas de seguridad. Incluye la documentación necesaria para evaluar la toxicidad y posibles efectos nocivos-no deseados en especie de destino; y, principalmente, los riesgos asociados a la exposición de las personas al medicamento (para los usuarios) y los riesgos para el medio ambiente.

Parte B: Estudios de residuos. Esta parte solo estará incluida en el expediente de medicamentos destinados a especies productoras de alimentos. Esta contendrá toda la información necesaria para fijar los tiempos de espera adecuados con el objetivo de garantizar la seguridad de los consumidores.

A continuación, se comentará de forma detallada las secciones que componen el expediente del medicamento y el informe de evaluación de la Parte 3 sobre la Seguridad y los Residuos de un medicamento no biológico (o farmacológico). Vamos a abordar los requisitos de una evaluación estándar para solicitudes completas relativas a este tipo de medicamentos. Existen casos en los que, tanto por el carácter específico del tipo de solicitud (por ejemplo, en el caso de solicitudes genéricas) como por el hecho de que se trate de solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios que estén destinados a determinadas especies animales o tengan indicaciones que representan a sectores más pequeños del mercado (ej. en el caso de mercados

limitados), o por la naturaleza de los principios activos que contienen. (ej en el caso de medicamentos homeopáticos sin indicación terapéutica) se aplica un planteamiento más flexible o simplificado considerando justificado incluso la omisión de datos o de secciones completas de información.

El expediente sobre los estudios de seguridad incluirá:

- a) Un resumen de las pruebas que se han realizado de conformidad con la presente parte, con referencias detalladas a la bibliografía existente, que ofrezca una presentación objetiva de todos los resultados obtenidos. Deberá indicarse y justificarse la omisión de cualquiera de esos ensayos o pruebas y la inclusión de un tipo de estudio alternativo;
- b) Para los estudios preclínicos de seguridad, una declaración de que cumplen las buenas prácticas de laboratorio (BPL), en su caso, junto con una explicación de lo que puede aportar a la evaluación global del riesgo cualquier estudio que no cumpla esas prácticas y una justificación de por qué no las cumple.

Cada informe de estudio incluirá:

- a) Una copia del plan de estudio (protocolo).
- b) Una declaración de que se cumplen las buenas prácticas de laboratorio, en su caso.
- c) Una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados.
- d) Una descripción y una justificación del sistema de ensayo.
- e) Una descripción de los resultados obtenidos, lo suficientemente detallada para que puedan evaluarse críticamente con independencia de la interpretación del autor.
- f) Un análisis estadístico de los resultados, cuando proceda.
- g) Un comentario sobre los resultados, los efectos observados y no observados, y cualquier resultado inusual.
- h) La denominación del laboratorio.
- i) El nombre de la persona que haya dirigido el estudio.
- j) Firma y fecha.
- k) El lugar y período de tiempo durante el cual se haya realizado el estudio.
- l) Una explicación de abreviaturas y códigos, estén o no aceptados a escala internacional.
- m) Una descripción de procedimientos matemáticos y estadísticos.

Podrán aceptarse estudios publicados si contienen una cantidad de datos y detalles suficientes para permitir una evaluación independiente. Las técnicas experimentales se describirán de tal forma que puedan reproducirse, y quien realice la investigación demostrará su validez. No se aceptarán como

documentación válida resúmenes de estudios sobre los cuales no se disponga de informes detallados. Cuando la sustancia se haya evaluado con anterioridad para establecer su límite máximo de residuos (LMR) a fin de cumplir ciertos requisitos de seguridad, podrá hacerse referencia a los informes públicos europeos de evaluación de los LMR (EPMAR, por sus siglas en inglés). Si se hace referencia a un EPMAR, no será necesario presentar estudios ya evaluados durante la evaluación del LMR; solamente se facilitarán estudios nuevos que no estuvieran disponibles para la evaluación del LMR. Si la vía de exposición (por ejemplo, para el usuario) no es idéntica a la vía utilizada de conformidad con el Reglamento (UE) 2018/782 de la Comisión, por el que se establecen los principios metodológicos aplicables a la evaluación de los riesgos y a las recomendaciones para la gestión de los riesgos a que se refiere el Reglamento (CE) n.o 470/2009, podrían necesitarse nuevos estudios.

3A. Pruebas de seguridad

En algunos casos podrá ser necesario someter a prueba los metabolitos del compuesto original, cuando constituyan los residuos en cuestión.

Un excipiente que se utilice por primera vez en un medicamento veterinario o con una vía de administración nueva deberá considerarse como un principio activo.

Para la correcta evaluación de la seguridad es necesario considerar lo siguiente:

3A1. Identificación exacta del medicamento y sus principios activos

- a) Denominación común internacional (DCI).
- b) Nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA).
- c) Número CAS (Chemical Abstract Service).
- d) Clasificación terapéutica, farmacológica y química.
- e) Sinónimos y abreviaturas.
- f) Fórmula estructural.
- g) Fórmula molecular.
- h) Peso molecular.
- i) Grado de pureza.
- j) Composición cualitativa y cuantitativa de las impurezas.
- k) Descripción de las propiedades físicas:
 - i. Punto de fusión.
 - ii. Punto de ebullición.
 - iii. Presión de vapor.
 - iv. Solubilidad en el agua y en los disolventes orgánicos expresada en g/l, con indicación de la temperatura.

v. Densidad.

vi. Refracción de la luz, rotación óptica, etc.

l) Formulación del producto.

3A2. Farmacología

Los estudios farmacológicos resultan fundamentales para poner en evidencia los mecanismos por los que el medicamento veterinario produce sus efectos terapéuticos y, por consiguiente, se incluirán los estudios farmacológicos realizados con especies animales de destino y de experimentación. Se hará referencia, si procede, a estudios presentados en la parte 4 del expediente (eficacia).

Si un medicamento veterinario produce efectos farmacológicos exentos de toxicidad, o bien los efectos se logran con dosis inferiores a las tóxicas, habrá que tener en cuenta dichos efectos farmacológicos al evaluar la seguridad del medicamento veterinario para el usuario.

Los pormenores de los estudios farmacológicos practicados con animales de laboratorio, así como la información pertinente relativa a los estudios clínicos realizados con el animal de destino, deberán preceder siempre a la documentación sobre la seguridad.

Es decir, en la parte 3 se incluirán los datos disponibles sobre el perfil farmacológico del medicamento obtenidos de estudios con animales de experimentación (i.e. rata, ratón, conejo) o pruebas *in vitro*. Los estudios con especies de destino se incluirán en la parte 4 y esta parte se hará, si procede, una referencia a ellos.

Todos estos datos, junto a los de los estudios toxicológicos, ayudarán a determinar la relación dosis-efecto y a predecir potenciales efectos adversos que pueden ocurrir en la especie de destino y en el usuario, de forma que permitan diseñar los estudios en la especie de destino y ajustar las pautas posológicas adecuadas; así como determinar la exposición humana (usuario) al medicamento.

El estudio del perfil farmacológico incluye estudios de farmacodinamia y farmacocinética.

3A2.1 Farmacodinamia

Se dará información sobre el mecanismo de acción de los principios activos, y sobre los efectos farmacodinámicos primarios y secundarios, que ayude a comprender cualquier efecto adverso que se produzca en los estudios con animales. En la parte 4A del expediente se declarará información detallada sobre las propiedades farmacodinámicas relacionadas con el efecto terapéutico.

3A2.2 Farmacocinética

Se proporcionarán datos sobre el destino del principio activo y sus metabolitos en animales de laboratorio, entre los que figurarán la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). Para determinar la exposición adecuada, los datos se cotejarán con los resultados de la relación dosis-efecto que figuran en los estudios farmacológicos y toxicológicos.

3A3. Toxicología

La documentación toxicológica se ajustará a las directrices publicadas por la EMA en cuanto al planteamiento general de la prueba y a los estudios particulares. En general, los estudios de toxicidad se llevarán a cabo con el principio activo, no con el medicamento formulado, a menos que se exija específicamente lo contrario.

Los estudios con animales se realizarán en cepas establecidas de animales de laboratorio para las cuales se disponga de datos históricos (preferiblemente).

Los estudios de toxicología, en general, se llevan a cabo con el principio activo; y, como mínimo, en una especie de laboratorio que, en algunos supuestos, puede sustituirse por la especie de destino. En todos los casos, se harán de acuerdo con las guías VICH y las normas de la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos). Estos estudios incluyen:

Es necesario considerar tanto la toxicidad a dosis únicas como a dosis repetidas.

• Toxicidad por dosis única

El estudio de la toxicidad por dosis única puede ser útil para prever:

- a. Los posibles efectos en la especie animal de destino tras una sobredosis aguda.
- b. Los posibles efectos tras una administración accidental a personas.
- c. Las dosis convenientes para el estudio de la administración repetida.

El estudio de la toxicidad por dosis única pondrá en evidencia los efectos tóxicos agudos de la sustancia y el tiempo que tardan en aparecer y remitir.

Los estudios que deban llevarse a cabo se seleccionarán de manera que den información sobre la seguridad para el usuario; por ejemplo, si se prevé una exposición sustancial del usuario del medicamento veterinario por inhalación o contacto cutáneo, se estudiarán estas vías de exposición.

• Toxicidad por administración repetida

Los estudios de toxicidad por administración repetida tendrán como objeto revelar las alteraciones fisiológicas o patológicas subsiguientes a la administración

repetida del principio activo o de la asociación de principios activos que se estén estudiando, y establecer la relación de dichas alteraciones con la posología.

Normalmente será suficiente el estudio de la toxicidad por administración repetida en una especie animal de experimentación. Este estudio podrá sustituirse por uno realizado en la especie animal de destino.

La frecuencia y la vía de administración, así como la duración del estudio, se determinarán teniendo en cuenta las condiciones previstas de uso clínico o exposición del usuario. El solicitante justificará la envergadura y la duración de los estudios, así como las dosis escogidas.

- ***Tolerancia en la especie de destino***

Se presentará un resumen de los signos de intolerancia que se hayan observado durante los estudios realizados con la especie de destino, normalmente con el producto terminado, de conformidad con los requisitos de la parte II.4A4 (*Tolerancia en la especie animal de destino*). Se indicarán los estudios correspondientes, la dosis a la que se manifiesta la intolerancia, así como la especie y la raza de que se trate. Se detallará también cualquier alteración fisiológica imprevista. Los informes detallados de esos estudios se incluirán en la parte 4 del expediente.

- ***Efectos tóxicos en la función reproductora, incluida la teratogenicidad***
Estudio de los efectos en la reproducción

En el caso de medicamentos que vayan a administrarse a animales destinados a la cría, se proporcionarán estudios sobre la seguridad para la función reproductora según las directrices VICH GL43.

No se prevé la presentación de estudios sobre los efectos tóxicos en la función reproductora en animales de laboratorio para la evaluación de los efectos en el usuario.

En el caso de medicamentos veterinarios destinados a especies productoras de alimentos, en la solicitud de establecimiento de LMR para aquellas sustancias farmacológicamente activas contenidas en el medicamento para las que no se haya fijado un LMR sí deberán aportarse estudios sobre los efectos tóxicos en la función reproductora de acuerdo a la guía VICH GL22. El estudio de los efectos en la reproducción será multigeneración y estará diseñado para detectar cualquier efecto en la reproducción de los mamíferos. Se incluyen aquí efectos en la fertilidad del macho y de la hembra, el apareamiento, la concepción, la implantación, la capacidad de que la preñez llegue a término, el parto, la lactancia, la supervivencia, el crecimiento y el desarrollo de la descendencia desde el nacimiento hasta el destete, la madurez sexual y la subsiguiente función reproductora de la prole como adultos. Se utilizarán, como mínimo, tres dosis

distintas. La dosis máxima se seleccionará de manera que haga aparecer los efectos nocivos. La dosis mínima no deberá provocar ningún efecto tóxico

- ***Estudio de la teratogenicidad***

En el caso de la evaluación de los efectos en la especie animal de destino, no se requieren estudios de la teratogenicidad para los medicamentos que vayan a administrarse exclusivamente a animales no destinados a la cría. Para otros medicamentos, se realizará un estudio de la teratogenicidad como mínimo en una especie, que podrá ser la especie de destino. Si el estudio se realiza con la especie de destino, aquí se facilitará un resumen, y el informe completo del estudio se incluirá en la parte 4 del expediente.

Para la evaluación de la seguridad del usuario, en todos los casos en que pueda preverse una exposición significativa del usuario se realizarán estudios estándar de teratogenicidad de conformidad con las pruebas normalizadas según las directrices establecidas (VICH GL32 y normas OCDE).

En el caso de medicamentos veterinarios destinados a especies productoras de alimentos, en la solicitud de establecimiento de LMR para aquellas sustancias farmacológicamente activas contenidas en el medicamento para las que no se haya fijado un LMR también deberán aportarse estudios sobre los efectos tóxicos en la función reproductora de acuerdo a la guía VICH GL32. Estas pruebas estarán diseñadas para detectar cualquier efecto nocivo en la hembra, el embrión o el feto consecutivo a la exposición de la hembra desde la implantación, durante toda la gestación, hasta el día anterior al previsto para el parto. Entre estos efectos nocivos figuran la toxicidad aumentada con respecto a la observada en hembras no preñadas, la muerte del embrión o el feto, la alteración del crecimiento fetal y los cambios estructurales

en el feto. Se requiere una prueba de teratogenicidad en la rata. En función de los resultados, puede tener que realizarse un estudio con otra especie, según las directrices establecidas.

- ***Genotoxicidad***

Se llevarán a cabo pruebas del potencial genotóxico que pongan de manifiesto los cambios que una sustancia puede causar en el material genético de las células. Se evaluarán las propiedades genotóxicas de toda sustancia que vaya a utilizarse por primera vez en un medicamento veterinario.

Los principios activos se presentarán normalmente a una serie estándar de pruebas de genotoxicidad de conformidad con las pruebas normalizadas según las directrices establecidas (como VICH GL23 y de la OCDE).

Se requiere, como mínimo, un estudio de mutación génica *in vitro* en bacterias, un estudio *in vitro* en células de mamífero (de aberraciones cromosómicas, de micronucleos o de linfoma de ratón) y un estudio *in vivo* que puede ser un ensayo de micronucleos o un test citogenético.

Las sustancias genotóxicas se consideran carcinógenos potenciales.

- **Carcinogenicidad**

Para decidir si es necesario realizar pruebas de carcinogenicidad se tendrán en cuenta los resultados de las pruebas de genotoxicidad, las relaciones entre estructura y actividad, y los resultados de las pruebas de toxicidad por administración repetida que puedan demostrar el potencial de alteraciones hiperplásicas o neoplásicas.

Se tendrá en cuenta cualquier especificidad de especie que se conozca del mecanismo de toxicidad, y cualquier diferencia del metabolismo entre las especies de laboratorio, las de destino y las personas.

Las pruebas de carcinogenicidad se realizarán de conformidad con las pruebas normalizadas según las directrices establecidas (como VICH GL28 y de la OCDE). Suele necesitarse un estudio de 2 años con ratas y uno de 18 meses con ratones; ambos por vía oral.

- **Excepciones**

Se deberá estudiar la absorción sistémica de los medicamentos veterinarios de uso tópico en la especie animal de destino. Si se demuestra que dicha absorción es desdeñable, se podrán omitir las pruebas de toxicidad por administración repetida, las de toxicidad sobre la función reproductora y de teratogenicidad y las de carcinogenicidad, a menos que se prevea la ingestión del medicamento veterinario por parte del animal en las condiciones de uso establecidas, o se prevea la exposición del usuario del medicamento veterinario por vía oral en las condiciones de uso establecidas.

3A4. Otros requisitos 3A.4.1 Estudios especiales

En caso de determinados grupos de sustancias, o si los efectos observados en estudios de administración repetida a los animales apuntan a variaciones de la inmunotoxicidad, neurotoxicidad o a disfunciones endocrinas, por ejemplo, se requerirán otras pruebas, como *estudios de sensibilización* o *ensayos de neurotoxicidad diferida*. Según la naturaleza del medicamento, podrán necesitarse estudios adicionales para evaluar el mecanismo subyacente del efecto tóxico o del potencial de irritación.

En caso de medicamentos con los que pueda darse una exposición cutánea u ocular, se proporcionarán *estudios de irritación y sensibilización*. Esos estudios se llevarán a cabo con el producto terminado.

Al diseñar estos estudios y valorar sus resultados se tendrán en cuenta el estado de los conocimientos científicos más recientes y las directrices establecidas.

3A.4.2. Observaciones sobre el uso terapéutico en personas

Se facilitará información que demuestre si los principios farmacológicamente activos del medicamento veterinario tienen un uso terapéutico humano o no. En caso afirmativo, se recopilarán todos los efectos observados en las personas (incluidas las reacciones adversas) y sus causas, en la medida en que puedan resultar importantes para valorar la seguridad del medicamento veterinario, y, cuando proceda, se aportarán los resultados de estudios publicados. Si los componentes del medicamento veterinario no tienen o han dejado de tener un uso terapéutico humano, se harán constar los motivos, cuando sean de acceso público.

3A.4.3. Aparición de resistencia y riesgo para las personas

Los requisitos de datos descritos en este punto se relacionan con sustancias antibacterianas y pueden no ser plenamente aplicables a otros tipos de antimicrobianos (a saber, antivirales, antimicóticos y antiprotozoarios) aunque, en principio, podrán seguirse tales requisitos cuando corresponda.

Para esos productos, son necesarios los datos sobre la posible aparición de bacterias resistentes o determinantes de resistencia de interés para la salud humana y que estén vinculados con el uso de medicamentos veterinarios.

Especial importancia al respecto reviste el mecanismo de aparición y selección de dicha resistencia. Cuando sea necesario, el solicitante propondrá medidas para limitar la aparición de resistencia con la utilización prevista del medicamento veterinario.

Los datos de resistencia de interés para el uso clínico del medicamento en animales de destino se abordarán de conformidad con la parte II.4A2. Cuando proceda, se hará referencia a los datos establecidos en la parte II.4A2.

1. En el caso de animales productores de alimentos, la evaluación del riesgo abordará:
 - a. La identificación de bacterias resistentes o determinantes de resistencia que puedan estar vinculados a enfermedades humanas (bacterias zoonóticas o comensales) y que estén seleccionados por el uso del medicamento veterinario antimicrobiano en los animales de destino (identificación del peligro).

- b. La probabilidad de liberación de los peligros identificados de la especie animal de destino como resultado del uso del medicamento veterinario en cuestión.
 - c. La probabilidad de una exposición posterior de personas a los peligros identificados por vía alimentaria o contacto directo, y sus consecuencias para la salud humana (efectos adversos para la salud). Pueden consultarse orientaciones al respecto en las directrices VICH GL27 y de la UE.
2. En el caso de animales de compañía, el examen del riesgo para la salud humana o para la salud pública abordará:
- a. La identificación de bacterias resistentes o determinantes de resistencia que puedan estar vinculados a enfermedades humanas y que estén seleccionados por el uso del medicamento veterinario antimicrobiano en los animales de destino.
 - b. Una estimación de la exposición a bacterias zoonóticas y comensales en la especie animal de destino basada en las condiciones de uso del medicamento veterinario en cuestión.
 - c. Un examen de la exposición posterior de personas a la resistencia a los antimicrobianos y sus consecuencias para la salud humana.
3. Se abordará la resistencia en el medio ambiente.

En cuanto a la evaluación de la SEGURIDAD PARA EL USUARIO: Evaluación del riesgo para los usuarios: Se deben caracterizar los riesgos que supone el medicamento veterinario para el usuario de conformidad con las directrices del CVMP (*Guideline on user safety for pharmaceutical veterinary medicinal products*, EMA/CVMP/543/03-Rev.1; y *Guideline on user safety of topically administered veterinary medicinal products*, EMA/CVMP/SWP/721059/2014); entendiéndose por usuario no solo la persona que administra el medicamento, sino toda aquella que pueda estar indirectamente expuesta a él (i.e. veterinario, criador, granjero, propietario, etc).

Debe evaluarse el riesgo de que cualquier persona pueda entrar en contacto con el medicamento veterinario o alguno de sus componentes:

1. **Antes** de la administración al animal.
2. **Durante** la administración al animal.
3. **Después** de la administración al animal.

Dichos riesgos deben identificarse y caracterizarse a partir de los datos de farmacología y toxicología y otros requisitos de las secciones anteriormente mencionadas, teniendo en cuenta el tipo y grado de exposición humana al medicamento veterinario.

Los estudios toxicológicos deben diseñarse y seleccionarse para investigar los efectos de dosis únicas y dosis repetidas, y considerar criterios de valoración para los efectos sobre el rendimiento reproductivo, la fertilidad, la genotoxicidad y la carcinogenicidad. Dependiendo del tipo de producto, es posible que se requieran estudios especiales, por ejemplo, para investigar la toxicidad por inhalación, el potencial de sensibilización, la irritación de la piel y los ojos o los efectos sobre la inmunotoxicidad o la neurotoxicidad. [Así, por ejemplo, si se prevé una exposición sustancial del usuario del medicamento veterinario por inhalación o contacto cutáneo, se estudiarán estas vías de exposición.] Además, si el principio activo se ha utilizado en medicamentos humanos, todos los datos disponibles relacionados con observaciones en humanos y datos de reacciones adversas, deben presentarse en el expediente.

Los resultados de los estudios de toxicidad deben evaluarse para determinar los potenciales efectos adversos en humanos. Si la evaluación llega a la conclusión de que el medicamento veterinario puede tener potencial para causar efectos adversos en los usuarios, entonces estos efectos deben investigarse más a fondo para establecer el riesgo potencial.

En general, es necesario hacer una caracterización cuantitativa de un riesgo para poder evaluar la seguridad de un usuario. El procedimiento para la evaluación cuantitativa consiste en comparar los niveles de exposición a los que un usuario estará expuesto (o es probable que lo esté) con los niveles a los que no se espera que se produzcan efectos adversos. Generalmente se hace comparando la dosis de exposición con el NOAEL* más relevante (larga exposición, exposición a corto plazo, gestación, exposición dérmica, etc). Se calcula un margen de exposición ($MOE = NOAEL/dosis \text{ de exposición}$).

NOAEL: *no observed adverse effect level* (nivel sin efecto adverso observado).

Cuando existe un riesgo previsto, se deben formular las correspondientes advertencias para el usuario y demás medidas de gestión del riesgo.

Seguridad para el medio ambiente

Evaluación del riesgo para el medio ambiente. Este apartado de seguridad hace referencia al impacto medioambiental de los residuos de medicamentos que puedan llegar al mismo. Principalmente pueden llegar a través de los purines de las granjas y su utilización en enmiendas agrícolas (como abonos) o a través de las excretas directas del ganado en cría en extensivo o semi extensivo.

Mediante una evaluación del riesgo medioambiental se determinarán los posibles efectos nocivos del uso del medicamento veterinario, así como el riesgo de tales efectos. Además, se especificará cualquier medida preventiva necesaria para reducir el riesgo.

Esta evaluación consta de dos fases:

1. La primera fase de la evaluación se realizará en todos los casos, de acuerdo con las directrices publicadas por la EMA (VICH GL6). Se indicará la posible exposición del medio ambiente al medicamento y el riesgo asociado con tal exposición, especialmente teniendo en cuenta:
 - a. Las especies animales de destino y la utilización propuesta.
 - b. El modo de administración y, en particular, el grado probable de incorporación directa del producto al ecosistema.
 - c. La posibilidad de que los animales tratados excreten al medio ambiente el medicamento, sus principios activos o sus metabolitos; su persistencia en las excretas.
 - d. La eliminación de medicamentos veterinarios no utilizados u otros residuos.
2. En la segunda fase se investigarán, de manera específica, el destino y los efectos del medicamento en ecosistemas particulares, según las directrices publicadas por la EMA (VICH GL38). Se tendrán en cuenta la amplitud de la exposición del medio ambiente al medicamento y la información disponible sobre las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas o toxicológicas de las sustancias en cuestión, incluidos los metabolitos en caso de riesgo detectado, que se haya obtenido durante la realización de las demás pruebas exigidas.

La primera fase de la evaluación se realizará en todos los casos, de acuerdo con las directrices publicadas por la EMA (VICH GL6). Se indicará la posible exposición del medio ambiente al medicamento y el riesgo asociado con tal exposición, especialmente teniendo en cuenta:

- e. Las especies animales de destino y la utilización propuesta.
 - f. El modo de administración y, en particular, el grado probable de incorporación directa del producto al ecosistema.
 - g. La posibilidad de que los animales tratados excreten al medio ambiente el medicamento, sus principios activos o sus metabolitos; su persistencia en las excretas.
 - h. La eliminación de medicamentos veterinarios no utilizados u otros residuos.
3. En la segunda fase se investigarán, de manera específica, el destino y los efectos del medicamento en ecosistemas particulares, según las directrices publicadas por la EMA (VICH GL38). Se tendrán en cuenta la amplitud de la exposición del medio ambiente al medicamento y la información disponible sobre las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas o toxicológicas de las sustancias en cuestión, incluidos los metabolitos en caso de riesgo

detectado, que se haya obtenido durante la realización de las demás pruebas exigidas.

En el caso de los medicamentos destinados a especies productoras de alimentos, las sustancias persistentes, bioacumulables y tóxicas (PBT) o muy persistentes y muy bioacumulables (mPmB) se clasificarán según los criterios establecidos en el anexo XIII del Reglamento (CE) no 1907/2006 (Reglamento REACH) y se evaluarán según las directrices para la evaluación de sustancias PBT y mPmB en medicamentos veterinarios publicadas por la EMA.

En este sentido, el expediente que acompaña a la solicitud de autorización de un medicamento veterinario debe contener la documentación que justifique su inocuidad para el medio ambiente o, en su defecto, las medidas preventivas que se deben aplicar para minimizar o mitigar el riesgo de exposición, según las guías VICH GL6 (ERA Phase I) VICH GL 38 (ERA Phase II) y *Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38*, EMEA/CVMP/ERA/418282/2005.

En ellas, a través de un árbol de decisión, se establece el riesgo que suponen los residuos de medicamentos para el medioambiente, basándose en el cálculo de la PEC (Predicted Environmental Concentration). Mediante una serie de preguntas y respuestas se establecen dos niveles (fase 1 y fase 2) y se calcula la cantidad de sustancia activa o metabolito activo que puede llegar al medio ambiente. Este cálculo se realiza para el estiércol, suelo y aguas (superficiales y profundas o subterráneas) tanto para animales en explotaciones intensivas, como extensivas; los valores obtenidos en la primera fase deben ser inferiores a 100 µg/kg para el suelo (PEC suelo > 100 µg/kg) o de 1 µg/l para aguas (PEC agua > 1 µg/l). Si superan estos valores se pasaría a una evaluación de nivel 2 o fase 2, en la que la caracterización del riesgo se lleva a cabo mediante estudios sobre microorganismos del suelo, inhibición del crecimiento de plantas, inmovilización de daphnias, toxicidad en peces, algas etc. Los estudios de ecotoxicidad de los medicamentos veterinarios no incluyen los efectos en el organismo diana.

Tanto en la fase 1, como en la fase 2, los valores calculados se pueden “refinar” (guía EMEA/CVMP/ERA/418282/2005) obteniendo los PEC refinados o PECref o RQref (es necesario calcular también los PNECref), en los que se hace una valoración más cercana a la realidad, incorporando la degradación o pérdidas que sufren los medicamentos en el organismo por metabolismo y excreción o en el medioambiente en función de sus características físico-químicas, a lo largo del tiempo.

Si el uso de un producto conlleva un riesgo inaceptable para el medio ambiente, el solicitante debe proponer medidas de mitigación para reducir el riesgo a un nivel aceptable. Este impacto debe ser estudiado y se debe considerar caso por caso las disposiciones específicas que buscan limitarlo. Para ser eficaz, una medida de mitigación del riesgo debe cumplir los siguientes criterios:

- Mitigar la exposición del PMV al medio ambiente.
- Estar en línea con la práctica agrícola.
- Estar de acuerdo con la legislación de la UE y sus Estados miembros.
- Ser posible demostrar el efecto de la medida de mitigación del riesgo propuesta mediante la reevaluación de la evaluación de exposición con la medida de mitigación del riesgo propuesta incluida.

Si una medida de mitigación de riesgos no cumple con los criterios mencionados anteriormente, el resultado de la evaluación de riesgos es que existe un riesgo grave para el medio ambiente.

Por último, en cuanto a la SEGURIDAD PARA EL CONSUMIDOR: Evaluación de la seguridad en los consumidores.

La seguridad de los medicamentos veterinarios conlleva una especial atención a los posibles residuos que de los mismos queden en los alimentos procedentes de animales tratados.

Por ello, cuando se trate de medicamentos veterinarios destinados a animales productores de alimentos se deberá aportar la documentación correspondiente a las pruebas de residuos en la parte 3B del expediente de seguridad.

3B. Estudio de los residuos

Se trata de estudios que se llevan a cabo en la especie de destino, con el medicamento (no el principio activo) en las condiciones de uso propuestas (dosis, vía, duración y pauta).

Consisten en medir la velocidad de eliminación de los residuos en la especie animal de destino después de la última administración del medicamento veterinario.

El propósito de estudiar la eliminación de residuos de los tejidos comestibles o de los huevos, la leche y la miel (o la cera, si procede) procedentes de animales tratados es determinar en qué condiciones y hasta qué punto pueden persistir residuos en productos alimenticios procedentes de esos animales. Además, estos estudios permitirán determinar el tiempo de espera necesario para garantizar que en los productos alimenticios procedentes de animales tratados no queden residuos que puedan poner en peligro la salud de los consumidores.

El Reglamento 2019/6 define el «tiempo de espera» como el período mínimo entre la última administración de un medicamento veterinario a un animal y la obtención de productos alimenticios de dicho animal que, en condiciones normales de uso, resulta necesario para garantizar que dichos productos alimenticios no contengan residuos en cantidades nocivas para la salud pública.

Así, la documentación relativa a los residuos deberá poner de manifiesto:

- a. La medida y durante cuánto tiempo persisten residuos del medicamento veterinario o sus metabolitos en los tejidos comestibles del animal tratado o en su leche, huevos o miel (o cera, si procede).
- b. Para prevenir riesgos para la salud de los consumidores de productos alimenticios procedentes de animales tratados, es posible establecer un tiempo de espera razonable que pueda respetarse en condiciones prácticas de explotación.
- c. Los métodos analíticos utilizados en el estudio de eliminación de residuos están lo suficientemente validados como para tener la certeza de que los datos presentados sobre los residuos son adecuados para establecer el tiempo de espera.

Dicha documentación cumplirá los siguientes requisitos:

3B1. Identificación del medicamento

Los medicamentos veterinarios utilizados en el estudio se identificarán mediante los siguientes datos:

- a. Composición.
- b. Resultados de pruebas físicas y químicas (potencia y pureza) de los lotes en cuestión.
- c. Identificación del lote.

3B2. Eliminación de los residuos (metabolismo y cinética de los residuos)

1. Estos estudios, que consisten en medir la velocidad de eliminación de los residuos en la especie animal de destino después de la última administración del medicamento veterinario, tienen por objeto permitir la determinación de los tiempos de espera necesarios para garantizar que en los productos alimenticios procedentes de animales tratados no queden residuos que puedan poner en peligro a los consumidores.
2. Se notificará la situación actual del LMR* para los componentes del medicamento veterinario en la especie de destino pertinente.
3. Los niveles de residuos presentes se determinarán en un número suficiente de momentos después de la última administración del medicamento veterinario a los animales. Los estudios en mamíferos y aves se realizarán según las directrices VICH GL48 y otras directrices aplicables. Los estudios de residuos en la miel se realizarán según las directrices VICH GL56 y los de eliminación de residuos en especies acuáticas seguirán las directrices VICH GL57.

4. Con arreglo a la evaluación, se justificará el tiempo de espera propuesto.

3B3. Método de análisis de residuos

Los estudios de eliminación de residuos, los métodos analíticos y su validación se realizarán de conformidad con las directrices VICH GL49.

El método analítico propuesto tendrá en cuenta el estado de los conocimientos científicos y técnicos en el momento en que se presente la solicitud.

Reglamento 470/2009. Fijación de LMR y clasificación de las sustancias: Para determinar el tiempo de espera de un medicamento veterinario se tiene en cuenta el límite máximo de residuos (LMR) de las sustancias farmacológicamente activas que contiene dicho medicamento.

La autorización de comercialización únicamente podrá concederse si las sustancias farmacológicamente activas que componen el medicamento veterinario están permitidas conforme a lo dispuesto en el Reglamento 470/2009. Esto es, que el valor del LMR de dichas sustancias haya sido fijado para la especie y el tejido o producto pertinentes y pertenecen a la categoría de sustancias permitidas (Reglamento 37/2010, relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal).

En el caso de que alguna de ellas no lo esté, el solicitante deberá presentar un documento que certifique la presentación a la EMA (al menos, 6 meses antes) de una solicitud válida para el establecimiento de LMR.

Una vez fijado el LMR por la Comisión Europea, este será recogido en el Reglamento 37/2010, bien en una de las 3 categorías del cuadro 1 (sustancias permitidas) o bien en el cuadro 2 (sustancias prohibidas).

Anexos

Bibliografía

Capítulo 2

European Medicines Agency (EMA). (n.d.). European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/marketing-authorisation/product-information-requirements-veterinary-medicines>

Capítulo 3

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2022). Buenas prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios (SEFV- VETI).

<https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosVeterinarios/docs/Buenas-practicas-de-farmacovigilancia-SEFV-VET.pdf>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2024, 4 de junio). Comité de Seguridad de Medicamentos Veterinarios (CSMV). <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/comites-tecnicos-de-la-aemps/comite-de-seguridad-de-medicamentos-veterinarios-csmv/>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2024, 4 de junio). Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/comites-tecnicos-de-la-aemps/comite-tecnico-del-sistema-espanol-de-farmacovigilancia-de-medicamentos-veterinarios/>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2024, 31 de mayo). Buenas prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios (BPFV VET) <https://www.aemps.gob.es/farmacovigilancia-de-medicamentos-%20veterinarios/buenas-practicas-de-farmacovigilancia-del-sistema-espanol-de-%20farmacovigilancia-de-medicamentos-veterinarios-bpfv-vet/#SEFVVET>

Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente. Boletín Oficial del Estado, 316, de 29 de diciembre de 2021. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2021-21662>

Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE. Diario Oficial de la Unión Europea, L4, de 7 de enero de 2019. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>

Reglamento de ejecución (UE) 2021/1281 de la Comisión, de 2 de agosto de 2021, por el que se establecen disposiciones de aplicación del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a las buenas prácticas de farmacovigilancia y al formato, el contenido y el resumen del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia para medicamentos veterinarios. Diario Oficial de la Unión Europea, L279, de 3 de agosto de 2021. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1281/oj

Capítulo 4

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2022, 15 de diciembre). Sistemas de notificación de acontecimientos adversos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios. <https://www.aemps.gob.es/farmacovigilancia-de-medicamentos-veterinarios/sistemas-de-notificacion-de-acontecimientos-adversos-del-sistema-espanol-de-farmacovigilancia-de-medicamentos-veterinarios/>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (n.d.). Vigilancia de medicamentos veterinarios (VIGIA-VET). <https://sede.aemps.gob.es/procedimientos/medicamentos-veterinarios/vigia-vet/Uppsala> Monitoring Centre. (n.d.). About VigiBase. <https://who-umc.org/vigibase/>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2024, 11 de junio). Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios. <https://www.aemps.gob.es/farmacovigilancia-de-medicamentos-veterinarios/>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (n.d.). Manual de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos veterinarios. <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosVeterinarios/docs/ManualNotificaVet.pdf>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (n.d.). Buenas prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios (SEFV- VET): <https://www.aemps.gob.es/farmacovigilancia-de-medicamentos-veterinarios/buenas-practicas-de-farmacovigilancia-del-sistema-espanol-de-farmacovigilancia-de-medicamentos-veterinarios-bpfv-vet/#Glosario>

Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE. Diario Oficial de la Unión Europea, L4, de 7 de enero de 2019. <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>

Reglamento de Ejecución (UE) 2021/1281 de la Comisión, de 2 de agosto de 2021, por el que se establecen disposiciones de aplicación del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a las buenas prácticas de farmacovigilancia y al formato, el contenido y el resumen del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia para medicamentos veterinarios. Diario Oficial de la Unión Europea, L279, de 3 de agosto de 2021. http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1281/oj

Capítulo 5

Agencia Europea de Medicamentos (EMA). (2021). Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP) Module: Controls and pharmacovigilance inspections. <https://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/controls-and-pharmacovigilance-inspections.pdf?sfvrsn=0>

Agencia Europea de Medicamentos (EMA). (2021). Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP) Module: Pharmacovigilance systems, their quality management systems and pharmacovigilance system master files. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-veterinary-good-pharmacovigilance-practices-vgvp-module-pharmacovigilance-systems-their-quality-management-systems-pharmacovigilance-system-master-files_en.pdf

Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente. Boletín Oficial del Estado, 316, de 29 de diciembre de 2021. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2021-21662>

Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE. Diario Oficial de la Unión Europea, L4, de 7 de enero de 2019. <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>

Reglamento de Ejecución (UE) 2021/1281 de la Comisión, de 2 de agosto de 2021, por el que se establecen disposiciones de aplicación del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a las buenas prácticas de farmacovigilancia y al formato, el contenido y el resumen del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia para medicamentos veterinarios. Diario Oficial de la Unión Europea, L279, de 3 de agosto de 2021. http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1281/oj

Capítulo 6

Agencia Europea de Medicamentos (EMA). (2020). Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP) Module: Signal management. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-veterinary-good-pharmacovigilance-practices-vgvp-module-signal-management_en.pdf

Agencia Europea de Medicamentos (EMA). (2021). Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP) Module: Collection and recording of suspected adverse events for veterinary medicinal products. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-veterinary-good-pharmacovigilance-practices-vgvp-module-collection-recording-suspected-adverse-events-veterinary-medicinal-products_en.pdf

Agencia Europea de Medicamentos (EMA). (n.d.). EudraVigilance veterinary: Guidance on using VICH standard format for reporting adverse events Section 1. <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/eudravigilance-veterinary#guidance-on-using-vich-standard-format-for-reporting-adverse-events-section>

Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente. Boletín Oficial del Estado, 316, de 29 de diciembre de 2021. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2021-21662>

Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE. Diario Oficial de la Unión Europea, L4, de 7 de enero de 2019. <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>

Reglamento de Ejecución (UE) 2021/1281 de la Comisión, de 2 de agosto de 2021, por el que se establecen disposiciones de aplicación del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a las buenas prácticas de farmacovigilancia y al formato, el contenido y el resumen del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia para medicamentos veterinarios. Diario Oficial de la Unión Europea, L279, de 3 de agosto de 2021. http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1281/oj

Capítulo 7

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2022, 3 de noviembre). Buenas prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios (SEFV-VET). Documento aprobado por el CTSEF-VET. <https://www.aemps.gob.es/farmacovigilancia-de-medicamentos-veterinarios/buenas-practicas-de-farmacovigilancia-del-sistema-espanol-de-farmacovigilancia-de-medicamentos-veterinarios-bpfv-vet/>

Agencia Europea de Medicamentos (EMA). (2021). Draft guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP) Module: Pharmacovigilance systems, their quality management systems and pharmacovigilance system master files. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-guideline-veterinary-good-pharmacovigilance-practices-vgvp-module-pharmacovigilance-systems-their-quality-management-systems-and-pharmacovigilance-system-master-files_en.pdf

Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente. Boletín Oficial del Estado, 316, de 29 de diciembre de 2021. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2021-21662>

Reglamento de Ejecución (UE) 2021/1281 de la Comisión, de 2 de agosto de 2021, por el que se establecen disposiciones de aplicación del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a las buenas prácticas de farmacovigilancia y al formato, el contenido y el resumen del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia para medicamentos veterinarios. Diario Oficial de la Unión Europea, L279, de 3 de agosto de 2021. http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1281/oj

Capítulo 8

Agencia Europea de Medicamentos (EMA). (2010). Incident management plan for medicines for veterinary use (EMA/711053/2010-Rev.3). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/incident-management-plan-medicines-veterinary-use_en.pdf

Agencia Europea de Medicamentos (EMA). (n.d.). Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP). <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/guideline-veterinary-good-pharmacovigilance-practices-vgvp>

Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE. Diario Oficial de la Unión Europea, L 4, de 7 de enero de 2019. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A32019R0006>

Reglamento de Ejecución (UE) 2021/1281 de la Comisión, de 2 de agosto de 2021, por el que se establecen disposiciones de aplicación del Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a las buenas prácticas de farmacovigilancia y al formato, el contenido y el resumen del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia para medicamentos veterinarios. Diario Oficial de la Unión Europea, L279, de 3 de agosto de 2021. http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1281/oj

Capítulo 9

Agencia Europea de Medicamentos (EMA). (2023). Compilation of Union procedures on inspections and exchange of information (EMA/369583/2023 Rev 19.1). https://www.gmp-navigator.com/mygmp/validierung-produktion-technik/guidelines-basic-gmp-regulations?file=files/eca/userFiles/mygmp-guidelines/compilation-union-procedures-inspections-exchange-information_en.PDF

Comisión Europea. (n.d.). EudraLex - Volume 4: Good manufacturing practice (GMP) guidelines. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en

Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente. Boletín Oficial del Estado, 316, de 29 de diciembre de 2021. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2021-21662>

Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación. Boletín Oficial del Estado, 152, de 26 de junio de 2010. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2010-10059>

Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, 179, de 28 de julio de 2015. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2015-8422>

Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE. Diario Oficial de la Unión Europea, L4, de 7 de enero de 2019. <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>

Acrónimos

AE	Eventos adversos "Adverse events"
AF	Formulario de solicitud "Application form"
AR	Informe de evaluación "Assessment report"
BPG	Guía de buenas prácticas "Best practice guide"
B/R	Beneficio/Riesgo
CESP	Portal común europeo de presentación de propuestas "Common European Submission Portal"
CMDv	Grupo de coordinación para el reconocimiento mutuo y procedimientos descentralizados de medicamentos veterinarios "Coordination group for mutual recognition and decentralised procedures for veterinary medicinal products"
CT	Ensayos clínicos "Clinical trials"
DCP	Proceso descentralizado "Decentralised procedure"
DDPS	Descripción Detallada del Sistema de Farmacovigilancia
Dol	Declaración de interés
ECV	Realización de ensayos clínicos con medicamentos para uso veterinario
EMA	La Agencia Europea de Medicamentos "European Medicines Agency"
ESI	Surgen problemas de seguridad "Emerging safety issues"
HMA DMS	Jefes de Sistema de Gestión de Datos de la Agencia de Medicamentos "Heads of Medicines Agencies Data Management System"
IVP	Medicamento veterinario en proceso de investigación
MS	Estado miembro de la Unión Europea
MCMN	Solicitud de ensayo clínico veterinario multicentro/multinacional "MultiCenter/MultiNational veterinary clinical trial application"
MIV	Medicamentos en fase de investigación clínica
MRP	Procedimiento de reconocimiento mutuo "Mutual recognition procedure"
MV	Medicamento veterinario
NCA	Autoridad Nacional Competente
SMP	Proceso de manejo de señales "signal management process"
VGVP	Buenas prácticas en farmacovigilancia veterinaria "Veterinary Good Pharmacovigilance Practices"
VICH	Cooperación internacional para la armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos veterinarios («VICH») "International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products ('VICH')"

Índice de tabla y figuras

Tabla 1. Medicamentos veterinarios más importantes. Elaboración propia....	13
Figura 1. Ejemplo de cascada de prescripción de medicamentos.....	18
Figura 2. Ejemplo de información detallada en el envase.....	21
Figura 3. Información esencial sobre medicamentos veterinarios homeopáticos Registrados.....	32
Fig. 4. Ejemplo de medicamento veterinario perfectamente etiquetado.....	33
Figura 5. Detalle sobre los procedimientos de la AEMPS en la Farmacovigilancia veterinaria.....	44
Figura 6. Implementación de Funciones de Farmacovigilancia Veterinaria....	58
Figura 7. Aspectos del enfoque en riesgo en la gestión de farmacovigilancia Veterinaria.....	89
Figura 8: Descripción general del proceso de gestión de señales para medicamentos veterinarios.....	106
Figura 9: Descripción resumida del proceso continuo de gestión de señales realizado por los titulares de autorizaciones de comercialización.....	107

¿Qué ocurre después de que un medicamento veterinario llega al mercado? Este libro revela el papel clave de la farmacovigilancia en la Unión Europea: una red de cooperación entre veterinarios, autoridades sanitarias, laboratorios y ciudadanos que vela por la seguridad de los tratamientos animales.

Más que un sistema de control, la farmacovigilancia es una tecnología de colaboración que mejora el uso responsable de los medicamentos, protege la salud pública y refuerza la confianza de los consumidores en el sistema de salud.

Con un enfoque claro y accesible, esta obra invita a descubrir cómo la vigilancia continua de los medicamentos veterinarios contribuye a un modelo sanitario más transparente, eficaz y sostenible.



 uees_ec

 universidadespiritusanto

 www.uees.edu.ec

 Km. 2,5 La Puntilla,
Samborondón

ceninv@uees.edu.ec

Teléfono: (593-4) 500 0950 Ext: 1319 - 1317