

---

**16**

**INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD  
EN FARMACOVIGILANCIA VETERINARIA.**

---

*Francisco Jaramillo Cisneros*

---

# INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD EN FARMACOVIGILANCIA VETERINARIA

Francisco Javier Jaramillo Cisneros

Universitat Autònoma de Barcelona. Máster en Farmacología. Dirección: Campus Bellaterra (Cerdanyola del Vallès). Barcelona, España.

francisco.jaramillo@gmail.com

## Resumen

*Los Informes Periódicos de Seguridad son documentos de seguimiento post autorización que deben ser remitidos por parte del Titular de un producto farmacéutico veterinario a la Autoridad Nacional Competente, en una temporalidad determinada, para informar reacciones adversas. Para su elaboración se debe disponer de la información respecto a cantidad de producto vendido y especies de destino.*

**Palabras clave:** Informe Periódico de Seguridad, Farmacovigilancia, Autoridad Nacional Competente.

## Abstract

The Periodic Safety Update Reports are documents of post authorization monitoring that must be submitted by the Marketing Authorisation Holder to the National Competent Authority, in a specific temporality, to report adverse reactions. Its preparation must have the information regarding amount of selling product and target species.

**Keywords:** Periodic Safety Update Reports, Pharmacovigilance, National Competent Authority.

## 1. Introducción

La farmacovigilancia ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la siguiente manera: "La farmacovigilancia se ocupa de la detección, la evaluación y la prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados." [9] "este principio también se aplica para los productos de uso veterinario" [6].

"La Farmacovigilancia Veterinaria (FV) es la actividad de salud pública, sanidad animal y de protección del medio ambiente que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación, prevención y minimización de los riesgos derivados del uso de los medicamentos veterinarios (MVs) una vez comercializados. Por lo tanto, está orientada inevitablemente a la toma de decisiones que permitan mantener en el mercado MVs con una relación beneficio-riesgo adecuada, o bien suspender su uso cuando esto no sea posible." [2].

Los productos medicinales veterinarios ya han sido evaluados respecto a sus características

físico-químicas, actividad *in vitro* e *in vivo*, toxicidad, farmacocinética y actividad farmacológica en las fases previas a su autorización, pero siempre en un número limitado de animales; al momento de ser comercializados podría presentarse reacciones adversas desconocidas que solo se manifestarán al exponer a un número elevado de animales a dicho fármaco. "Los estudios posteriores a la comercialización (fase IV) tienden más a centrar sus objetivos en los efectos indeseables de los medicamentos" [7].

Es una sección esencial en el control y regulación de la industria farmacéutica; por tanto los profesionales de la salud como la industria farmacéutica veterinaria deben mantener al tanto sobre eventos adversos a la autoridad nacional competente (ANC).

El titular de un producto farmacéutico veterinario está obligado a emitir informes regulares a la ANC posterior a la aprobación de comercialización conforme a la legislación europea vigente.

La pronta toma de decisiones de la Autoridad Nacional Competente frente a un evento adverso puede ser determinante en la prevención de un daño a la población o al medio ambiente, estas medidas pueden ir desde una modificación en el Resumen de características del Producto, (SPC) por sus siglas en inglés, hasta una suspensión de la autorización de comercialización. Para esto la ANC se vale de un sistema de notificaciones por parte de los profesionales de la salud veterinaria llamado tarjeta verde *“Es el formulario de uso exclusivo por los profesionales sanitarios para notificar las SAEs. Recoge la información armonizada a nivel de la UE para la notificación de SAEs por los profesionales sanitarios. Editada en color verde, lleva impresa la dirección de la AEMPS y su franqueo es en destino, para facilitar su envío.”* [2]

A nivel interno, el responsable de Farmacovigilancia (RFV) (QPPV por sus siglas en inglés) debe organizar las acciones del titular de la autorización de comercialización de un medicamento (TAC) para que la gestión de Farmacovigilancia sea íntegra y tenga una trazabilidad total, los esfuerzos no deben estar duplicados y las responsabilidades deben ser claras. *“El TAC debe disponer de PNT aprobados por la dirección del TAC y el RFV que describan de manera adecuada las funciones y actividades que se lleven a cabo en materia de farmacovigilancia. Si la compañía tiene PNT globales para dichas actividades, el RFV debe conocerlos para asegurar su consistencia y cumplimiento. El RFV debe asegurar la implementación de los mismos.”* [1].

## 2. Materiales y Métodos

### 2.1 Definición

*“Los IPSs son documentos importantes de farmacovigilancia. Proporcionan una oportunidad para el TAC de revisar el perfil de seguridad de sus productos y asegurar que el Resumen de las Características del Producto (SPC) y otra información del producto están al día”* [6].

### 2.2 Contenido

El IPS debe tener información de todas las presentaciones autorizadas así como de todas sus formas farmacológicas y especies de destino. *“El informe de actualización periódica de la seguridad deberá incluir una evaluación científica de los beneficios y riesgos asociados al medicamento veterinario”* [8]. Los términos deben estar acorde a la terminología VeDDRA.

La EMA recomienda que los puntos que debería tener un IPS al menos son los siguientes:

- Nombre del titular

- Nombre del producto
- Número de autorización de mercado
- Número de procedimiento, si es aplicable
- Fecha de inicio del ciclo de presentación
- Periodo cubierto por el IPS
- Fecha inicial de puesta en el mercado del espacio económico europeo (EEE)
- Orden cronológico del IPS

La última versión de la ficha técnica debe ser incluida como anexo y, si se han producido cambios significativos, estos deben ser explicados debidamente en el IPS. En el caso de productos de registro antiguo que no cuentan con una versión actualizada de ficha técnica, como estipula el Volumen 9 B en el punto 6.3.1.3 Parte I, se ha de adjuntar el prospecto del producto.

Un punto importante que exige la Autoridad Nacional Competente en el IPS es el cálculo de la dosis de exposición al producto. Esta debe ser calculada tomando en cuenta factores como:

- Volumen de ventas: se informará las cantidades del producto comercializadas durante el periodo cubierto por el IPS tanto en España como en los países donde se exportan productos; durante la preparación de los IPSs se solicita al responsable que informe la cantidad, presentaciones y especies de destino.
- Número de animales tratados: en la preparación del IPS y, con la información ya recibida, se calcula el número de animales tratados, infiriendo la cantidad de venta con las dosis que deben recibir los animales; su cálculo en la mayoría de los caso se dará con el peso del animal multiplicado por la dosis diaria y por los días de tratamiento tomando en cuenta siempre el máximo de exposición posible. Respecto a los pesos, el Volumen 9 B en el punto 6.3.1.4 Parte I dispone de una detallada tabla de pesos normalizados para el cálculo (ver tabla 1). Cabe señalar que en ocasiones, debido a la forma farmacéutica, no es posible el cálculo de una dosis individual; de ser ese el caso, en el apartado correspondiente del IPS se procede a justificar ante la Autoridad Nacional Competente y se informa solamente la cantidad de producto vendido.

**Tabla N°1:** Tabla de pesos estándar de animales domésticos

Especies y sub poblaciones	Peso estándar (Kg)
----------------------------	--------------------

<b>caballo</b>	550
<b>perro</b>	20
<b>gato</b>	5
<b>vaca</b>	550
<b>ternera de engorde</b>	150
<b>ternera recién nacida</b>	50
<b>cerda / verraco</b>	160
<b>cerdo de finalización</b>	60
<b>cerdo de destete</b>	25
<b>oveja</b>	60
<b>cordero</b>	10
<b>aves, broiler</b>	1
<b>aves, gallina de postura</b>	2
<b>aves, pavo</b>	10
<b>conejo</b>	1.5

Se debe informar la existencia de eventos adversos y expresarlos en relación con las ventas a manera de incidencias; se debe hacer una evaluación siguiendo el modelo del line listings. De ser necesario evaluar la causalidad se la hará con el código ABON así:

- Categoría A: Probable
- Categoría B: Posible
- Categoría O: Inclasificable/no-evaluable (eventos donde la información es insuficiente para sacar una conclusión)
- Categoría O1: Cuestionable (eventos donde otros factores impiden sacar una conclusión, pero la asociación al producto no puede ser descartada)
- Categoría N: Improbable

En el apartado de reportes no espontáneos se consulta fuentes varias, como publicaciones científicas, estudios post-autorización; también se consulta las bases de datos médicas y las páginas web de EMA y FDA en las que pudiese estar detallada alguna información de interés, usamos como palabras claves de la búsqueda el o los principios activos y las especies de destino. Toda información relevante será incluida en el IPS.

### 2.3 Calendario

Los IPS se elaboran post autorización en periodos fijados por la EMA en la Directiva 2001/82/EC artículo 75 (5) así:

- Semestralmente durante los primeros dos años

- Anualmente durante los siguientes dos años
- A partir de entonces en intervalos de tres años

Si el producto ya ha sido autorizado pero no se está comercializando se deberá elaborar IPSs semestralmente hasta la puesta en el mercado del mismo.

El IPS puede ser presentado a la ANC sesenta días después de su fecha de fin de cobertura en idioma inglés para fármacos de reconocimiento mutuo o en español si se trata de un informe para la AEMPS de un producto con registro nacional.

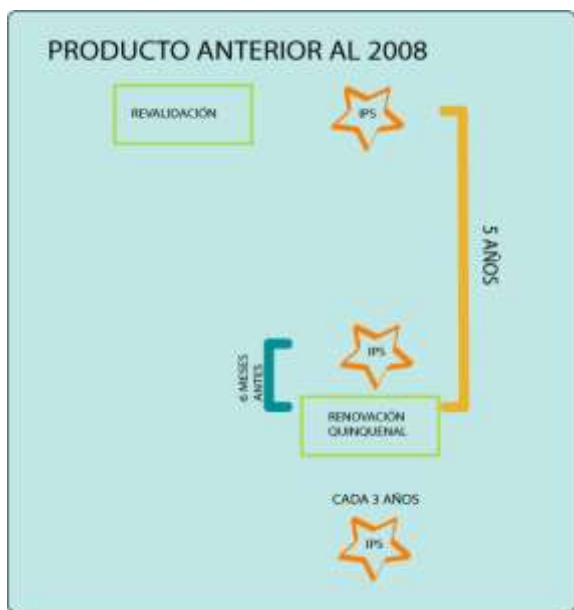
Los IPS se remiten a la AEMPS conforme a su calendario previamente establecido por el Volumen 9B de la Comisión Europea.

Para el caso concreto de España se requiere que a los medicamentos veterinarios autorizados con anterioridad a la fecha de entrada en vigor del Real Decreto 1246 del año 2008 *“...para otorgarles la autorización indefinida y que les sea de aplicación el sistema de renovación de las autorizaciones de comercialización previsto en este real decreto, deberán renovar dicha autorización, de acuerdo con las instrucciones de ordenación del proceso que dicte la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.”* [4].

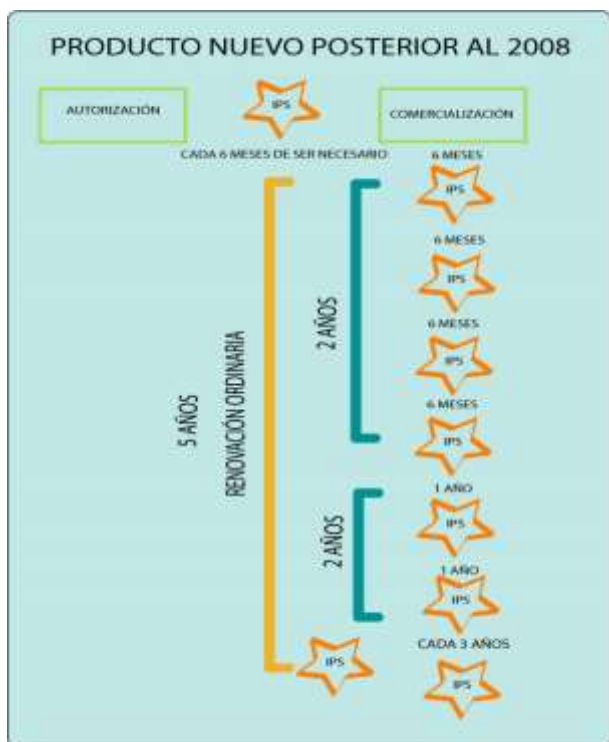
Todos los productos, tanto los autorizados previo al Real Decreto 1246 / 2008 como los posteriores deberán someterse a la Renovación quinquenal *“La renovación quinquenal de una autorización consiste en una revisión administrativa y técnica de toda la documentación del medicamento.”* [3].

Para esta renovación se puede presentar un addendum como lo estipula el Volumen 9B en su inciso 6.4.1.2 de haber un periodo sin informar ya que bajo ninguna circunstancia se puede dejar un periodo sin cobertura de información de IPS; de esta manera, a lo establecido por el calendario del volumen 9B, se complementa por los IPS enviados en los procesos de Revalidación Extraordinaria o Renovación Ordinaria, de ser este el caso del producto en cuestión ya que la Renovación es un proceso independiente al calendario de IPSs.

**Cuadro N° 1:** Calendario IPS productos anteriores al Real Decreto español 1246/2008



**Cuadro N° 2:** Calendario IPS productos posteriores al Real Decreto español 1246/2008



### 2.4 Archivo de la documentación virtual y real relacionada con los IPS

El Volumen 9B establece entre las responsabilidades del Responsable de Farmacovigilancia (RFV) (QPPV por sus siglas en

inglés) está mantener el correcto archivo de los documentos reales y de las bases de datos de la empresa.

### 3. Conclusiones

Desde el año pasado se está discutiendo en el seno de la Comisión cómo mejorar el sistema de Informes Periódicos de Seguridad, “La presente propuesta introduce un enfoque de la farmacovigilancia basado en los riesgos, conforme al cual se relajan determinados requisitos que no contribuyen eficazmente a la salud pública, la sanidad animal o la protección del medio ambiente (por ejemplo, la presentación de informes de seguridad actualizados periódicamente)” [5].

Tanto el sector público como privado han visto la necesidad de mejorar aspectos como la carga normativa, la falta de disponibilidad de medicamentos veterinarios especialmente en mercados pequeños como los de las abejas y mejorar el funcionamiento del mercado interior.

Se pide que la regulación sea congruente con las particularidades del mercado de productos farmacéuticos veterinarios, ya que el hecho de haber varias especies lo fragmenta; además la lógica de precios es distinta, llevando a que estos sean mucho más bajos que los de humana.

Los objetivos de la Comisión Europea al revisar la normativa serán seguir precautelando por la salud pública, la sanidad animal, la seguridad alimentaria y el medio ambiente pero al mismo tiempo:

- Aumentar la disponibilidad de medicamentos veterinarios
- Reducir las cargas administrativas
- Estimular la competitividad y la innovación
- Mejorar el funcionamiento del mercado interior
- Hacer frente al riesgo de farmacoresistencias

Respecto a la farmacovigilancia, lo que busca la propuesta es un cambio de enfoque a una farmacovigilancia basada en riesgos, retirando requisitos que no contribuyen a la salud pública, sanidad animal o protección del medio ambiente, por ejemplo la presentación de IPS actualizados periódicamente. Una de las acciones de la Agencia es crear una base de datos centralizada para gestionar los efectos adversos de las medicinas autorizadas en toda la Unión Europea. El resultado de esta propuesta se verá en la nueva legislación en el año 2017 o 2018.

#### 4. Referencias

- [1] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Editado por Comité Técnico de Inspección. 2011. Consultado en: <http://www.aemps.gob.es/industria/Inspeccion-BPFV/docs/CTI.BPFV.127.00.11.pdf> (último acceso: 19 de 06 de 2015).
- [2] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. «*Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*» Editado por Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos Veterinarios. 08 de 08 de 2013. Consultado en: [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosVeterinarios/docs/bp\\_fv\\_vet\\_agosto2013.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosVeterinarios/docs/bp_fv_vet_agosto2013.pdf) (último acceso: 16 de 07 de 2015).
- [3] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. «*Renovación Quinquenal de Medicamentos Veterinarios*». 08 de 10 de 2012. Consultado en: [http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosVeterinarios/2012/docs/Circular\\_4-2012.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosVeterinarios/2012/docs/Circular_4-2012.pdf) (último acceso: 09 de 07 de 2015).
- [4] Boletín Oficial del Estado. «Real Decreto 1246/2008 del 18 de julio de 2008.» *Por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente*. Vol. 193. BOE-A-2008-13682, 18 de 07 de 2008.
- [5] Comisión Europea. «Propuesta de reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los medicamentos veterinarios.» Vol. 2014/0257 (COD). Bruselas, 10 de 09 de 2014.
- [6] Comisión Europea. *Volume 9B of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*. 2011. Consultado en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/vol\\_9b\\_2011-10.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/vol_9b_2011-10.pdf) (último acceso: 06 de 2015).
- [7] Laporte, J. R., y G. Tognoni. *Principios de epidemiología del medicamento*. Segunda edición. Barcelona: Masson - Salvat Medicina, 2007.
- [8] The European Parliament and the Council of The European Union. «Directive 2001/82/EC of the European Parliament.» *Official Journal of the European Communities*, 2001.
- [9] Uppsala Monitoring Centre. «Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos.» Guía, the Uppsala Monitoring Center, Uppsala, 2001.