

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

**XXV Seminario sobre Armonización del Registro y Control de Medicamentos Veterinarios
Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios
(CAMEVET)
&
Taller de la OIE sobre la base de datos sobre los agentes antimicrobianos
destinados a su uso en animales en las Américas**

**23 al 27 de septiembre de 2019
Montego Bay, Jamaica**

Discursos de apertura

Recibieron a los participantes el Sr. Floyd Green, Ministro de Estado, Ministerio de Industria, Comercio, Agricultura y Pesca, Sr. Demon Spence, Ministro de Industria, Comercio, agricultura y pesca, Dr. Osbil Watson, Jefe Veterinario Delegado ante la OIE de Jamaica, la Dra. Catya Martinez, Asistente Técnico de la Representación Subregional de la OIE para Centroamérica, la Dra. Linnette Peters, Directora de la Unidad de Salud Pública Veterinaria del Ministerio de Salud y Bienestar y la Dra. Gloria Alarcon, Punto Focal de Productos Veterinarios de la OIE de Paraguay en representación de la Mesa Ejecutiva del CAMEVET.

Asunción de presidencia y vicepresidencia

El Dr. Kevin Walker, Punto Focal para los Productos Veterinarios de Jamaica, asumió formalmente la presidencia del Seminario.

Reunión plenaria del sector oficial

El Dr. Federico Luna, Punto Focal de Productos Veterinarios de la OIE de Argentina, presentó las conclusiones de la reunión celebrada por el sector oficial. Detalló los temas tratados, incluyendo los aspectos relacionados con una solicitud por parte del Sector Oficial de Canadá, en el cual se solicita el cambio de nombre de los Seminarios de CAMEVET, por el de *Reunion anual y Seminario*. La solicitud fue aprobada por unanimidad.

Por otro lado se planteo la necesidad de mejorar la visualización en la que se encuentran los documentos armonizados dentro de la página web de la Respresentacion Regional de la OIE para las Américas.

El reporte de la reunión con el detalle de los temas planteados se incluye como Anexo I

Reunión plenaria de la industria veterinaria

El Dr. Carlos Rufrano, representante de CLAMEVET Argentina y Mesa Ejecutiva del CAMEVET, presentó los temas tratados en la reunión celebrada por el sector de la industria de productos veterinarios. Detalló la importancia en los tiempos de validez de los certificados como así también el periodo previo al vencimiento, para presentar renovación y requisitos. Se establecio, además,

temas tales como la prohibición de comercialización durante la renovación de registros, cambio de número de registro luego de la renovación y el mejoramiento en los tiempos de renovación.

El detalle de los temas planteados se incluye como Anexo II.

Mesa redonda de discusión

Se listaron las propuestas recibidas por la Secretaría del CAMEVET respecto a los temas requiriendo la discusión y la búsqueda de soluciones comunes. Los temas propuestos dieron lugar a una fructífera discusión, junto con alternativas para la resolución de las situaciones planteadas.

Se recordó a los miembros del CAMEVET que la Secretaría recibirá propuestas de temas que requieran la discusión abierta entre los sectores oficial e industrial. Estas propuestas se recibirán antes de tres meses del inicio de los Seminarios, informándose a las partes involucradas.

Sesión I - Relaciones del CAMEVET

Procedimientos para la participación de CAMEVET en las propuestas para la creación y modificación de estándares en la OIE. Normas en actual revisión.

La Dra. Martinez presentó la estructura de la OIE y el procedimiento para el establecimiento de normas, detallando los resultados de la 87ª Sesión General de la OIE celebrada en mayo de 2019.

Presentó brevemente la estructura de la OIE y los pasos para la aprobación y/o modificación de las normas de la OIE y se dio a conocer las resoluciones de la 87 Sesión General de mayo 2019.

Se destacó que en base a la aprobación de la Resolución N° 36 de la 86 Sesión General de la OIE con la que se busca que los Países Miembros mejoren su participación en el proceso de elaboración de las normas, en particular, llevando a cabo una coordinación eficaz de los múltiples sectores interesados a escala nacional y regional.

A continuación, presentó las dos nuevas resoluciones aprobadas en la 87 Sesión General de la OIE en mayo 2019, Resolución N°14 “Compromiso de la OIE con el esfuerzo mundial para controlar la resistencia a los antimicrobianos en el marco del enfoque de “Una sola salud” y Resolución N° 31 “Registro de kits de diagnóstico validados y certificados por la OIE”, siendo ambas de importancia para el sector representado en el seminario.

Finalmente, se informó que durante la Sesión General se adoptaron las modificaciones de 11 Capítulos del Código Sanitario para los Animales Terrestres, 11 Capítulos del Manual Terrestre, actualización de 10 Anexos del Código Sanitario para los Animales Acuáticos y la actualización de 3 Anexos del Manual Acuático.

En relación a la participación en el proceso de normas OIE se les incentivó a participar siendo que estos son documentos de acceso público y se hace importante su difusión en los países miembros por los delegados y puntos focales que permita la emisión de comentarios oportunos, propuestas de modificaciones así también propuestas de nuevos capítulos los Códigos Sanitarios Animales Terrestres y Acuáticos y en los manuales

Participación del CAMEVET en el Foro de divulgación de VICH

La Dra. Virginia Quiñones, en representación del sector oficial de Republica Dominicana, presentó los resultados de su participación en representación del Comité en el 11th Outreach Forum del VICH.

Detalle la participación en mesas de discusión respecto a estudios para establecer los periodos de retiro, se plantearon temas como la farmacovigilancia, estabilidad, eficacia para medicamentos veterinarios y la importancia en concientizar que con ello se logra una mejora en la salud pública y la salud animal

Por otro lado, se indico que el VICH ha solicitado al CAMEVET el envio de propuestas de los países Miembros sobre las necesidades y expectativas para las próximas reuniones del foro.

Estrategia de CAMEVET en VICH

La Sta. Ana Sgammini, en representación de la Secretaria del CAMEVET, presentó la estrategia del Comité en las próximas reuniones del VICH.

Se aclaro que la estrategia que se presenta fue desarrollada años anteriores pero no ha sido aplicada.

Se destaca la importancia de trabajar junto al VICH con el propósito de ampliar los documentos técnicos armonizado, en relación a ello se indicó la importancia de analizar que guías son consideradas mas importantes para el Comité y que de este modo sean analizadas en el seno de la Asamblea del CAMEVET.

Se considero relevante proponer al VICH un listado de documentos armonizados de CAMEVET a efectos de que sean considerados borradores de trabajo.

Finalmente se notifico que el próximo Reunion del VICH se realizara en Tokyo, Japon, del 19 al 20 de Noviembre, la Dra. Virginia Quiñones fue elegida por la Mesa Ejecutiva para representar al CAMEVET en dichos Foros.

Resumen Documentos Armonizados en el CAMEVET

La Sta. Ana Sgammini, presentó un resumen de los Documentos de Trabajo que fueron armonizados desde el inicio del Comité.

Se rescato un número de 32 documentos aprobados durante el comienzo de CAMEVET desde sus orígenes, se aclaro que los mismos se encuentran disponibles en la página web de la Representacion Regional de la OIE para las Américas.

Por otro lado se decidio, para mejorar la visibilidad de los documentos en la pagina web, clasificarlos de acuerdo al código asignado a cada uno de ellos, correspondientes a documentos operativos, documentos de calidad y documentos regulatorios.

Se rescataron un número de siete documentos en revisión y siete documentos que aun no lo han hecho. Se decidió que los documentos correspondientes a Buenas prácticas de manufactura guía

de inspección para productos biológico y Elaboración de Productos Ectoparasiticidas se incluirán en la guía de buenas prácticas de fabricación de productos veterinarios actualmente en revisión.

Procedimientos para la identificación, estudio, seguimiento, aprobación y adopción de documentos armonizados de CAMEVET

La Sta Ana Sgammini presento el nuevo procedimiento para la confeccion de Grupos de Trabajo.

En relación al estado de trámite I, se resolvió que la Nota de concepto será presentada en el Plenario quien tendrá la potestad de aprobar o no el tema.

Se indico que el correspondiente procedimiento se encuentra actualmente en español, finalizado el seminario sera traducido al portugués a cargo del SINDAN e ingles a cargo de Belice y se circulara como documento final.

Se rescato la necesidad de mejorar la comunicación en la recepción de comentarios. Se acordó que los comentarios que los países emiten se realicen con copia al coordinador del Grupo de Trabajo solicitando el acuse de recibo. Asimismo se solicito implementar una nueva metodología para el envio de comentarios. Por otro lado se remarcaron los plazos establecimiento para los vencimientos, destacando que en muchos casos es muy difícil cumplir con los 120 dias para el desarrollo del primer borrador. El mismo se incluye como Anexo IV

Propuesta: 4º Plan Estrategico 2020-2025

La Sta Ana Sgammini presento la propuesta de un nuevo Plan Estrategico, desarrollado por la Secretaria, el cual fue circulado entre los miembros de la Mesa Ejecutiva.

Se aclaro que el Plan Estrategico tendrá una vigencia de 4 años, comenzando el 1º de enero del año 2020 y finalizando el 31 de diciembre del año 2024.

Se destacan cinco objetivos y cinco acciones que se llevaran a cabo para cumplir cada uno de ellos. En cuanto al primer objetivo que hace referencia a la internalización de los Grupos de Trabajo, se solicito implementar un indicador, mediante una encuesta, para verificar los avances en la internalización de cada uno de los Documentos Armonizados dentro del CAMEVET.

El documento sera circulado en sus tres idiomas. La traducción al Ingles estará a cargo de Belice, mientras que la traducción al portugués estará a cargo del SINDAN

Sesión II – Documentos de Trabajo

Guía para la implementación de sistema de Farmacovigilancia

El Dr. Gabriel Ardiles Andía, representante de ALAVET (Chile), presentó los avances en el tratamiento del documento, actualmente en estado de Trámite IV. Detalló los comentarios más relevantes que fueron recibidos a partir de la circulación del documento.

A partir de la presentación, que incluyó los comentarios recibidos, el documento fue aprobado por unanimidad. El mismo se incluye como Anexo V.

Estabilidad de medicamentos veterinarios

La Dra. Andrea Fraga, de CAPROVE Argentina, presentó los avances en el trabajo sobre el documento en revisión y actualmente en estado de Trámite IV. A partir de la presentación, que incluyó los comentarios recibidos, el documento fue aprobado por unanimidad. El mismo se incluye como Anexo VI.

Buenas prácticas de fabricación en establecimiento de procesamiento celular

La Dra. Michele en representación del sector oficial de Brasil y de la Dra. Barbara Cordeiro coordinadora del Grupo de Trabajo, presentó los avances en el trabajo sobre el documento en revisión y actualmente en estado de Trámite IV. A partir de la presentación, que incluyó los comentarios recibidos, el documento fue aprobado por unanimidad. El mismo se incluye como Anexo VII.

Ampliación de licencia de productos de uso veterinario farmacéutico en especies menores

El Dr. Christopher White, presentó los avances en el trabajo sobre el documento en revisión y actualmente en estado de Trámite IV. A partir de la presentación, que incluyó los comentarios recibidos y dada la complejidad del documento, se acordó una nueva circulación, con un plazo de 60 días, manteniendo el trámite IV.

Guía para el registro de Kits de diagnóstico para enfermedades

La Dra. Geetha B Sinivas, en nombre del Dr. Byron Rippke, del Center for Veterinary Biologics de Estados Unidos de América, presentó un resumen de los contenidos del Documento de Trabajo, en estado de Trámite IV

Se acordó realizar una última circulación del documento, con un plazo de 60 días para la recepción de comentarios, manteniendo el estado de trámite IV.

Clasificación de productos como Innovadores, Genéricos, y Nuevos

El Dr. Carlos Rufrano, representante de CLAMEVET y miembro de la Mesa Ejecutiva, presentó el documento que incluye las definiciones y los requisitos para las categorías de productos, en estado de trámite IV, que incluyó los comentarios recibidos.

Dada la complejidad del documento, se acordó una nueva circulación, con un plazo de 60 días, manteniendo el trámite IV.

Guía de Rotulados

La Dra. Tatiana Leal en representación del Sector oficial de Costa Rica en reemplazo de la coordinación del Grupo de Trabajo, presentó los avances realizados en el desarrollo del Documento de Trabajo, incluyendo los comentarios recibidos, en estado de Trámite IV.

Se acordó realizar una última circulación del documento, con un plazo de 60 días para la recepción de comentarios, manteniendo el estado de trámite IV.

Se hizo especial referencia a la necesidad de aprobar el documento en el próximo Seminario.

Buenas Prácticas de Manufactura de fabricación de Productos Veterinarios

La Dra. Tatiana Leal, en representación del Sector oficial de Costa Rica presentó en nombre del coordinador del grupo de trabajo, Dr Benigno Alpízar Montero, los avances producidos en la revisión del documento de trabajo, en estado de Trámite III.

Dada la complejidad del documento, se acordó una nueva circulación durante 60 días manteniendo el trámite III.

Se informo que Costa Rica ha renunciado a continuar con la coordinación del Grupo de Trabajo, pero se mantendrán formando parte del mismo, asume el cargo la Dra. Berta Chelle, Punto Focal de Productos Veterinarios de la OIE de Uruguay, por otra parte el sector oficial y privado de El Salvador (ALFA) se han incorporado al Grupo de Trabajo.

Guía para la clasificación e inspección de productos veterinarios sin indicación terapéutica

El Dr. Henrique Uchio Tada, de ALANAC, presentó los avances en el tratamiento del documento, con los comentarios recibidos. El documento será circulado en tramite IV entre todos los miembros del CAMEVET.

Sesión III – Revisión de documentos de trabajo

Antiparasitarios internos para Rumiantes y Porcinos

La Dra. Silvana D’Onofrio, en representación de CAPROVE a cargo de la coordinación del Grupo de Trabajo, presentó los avances en el documento que se encuentra actualmente es estado de tramite II.

El Documento circulara entre los miembros del Grupo de Trabajo a la espera de sus comentarios.

Revision del Glosario de términos

La Sta. Ana Sgammini presento los resultados obtenidos luego de la circulación del Documento entre los países de habla hispana para la recepción de sugerencias de términos a incluir. El documento realizara una nueva circulación con los comentarios obtenidos y sera circulado como documento final en sus tres idiomas, la traducción a ingles estará a cargo de Belice, mientras que la traducción al portugués sera a cargo del SINDAN

Sesión IV – Capacitación en el marco del CAMEVET

Taller de la OIE sobre la base de datos sobre los agentes antimicrobianos destinados a su uso en animales en las Américas.

El Seminario de CAMEVET incluyó un evento organizado por la OIE el cual se dio inicio el día jueves con la participación del Dr. Osbil Watson Jefe Veterinario Delegado ante la OIE de Jamaica, la Dra. Catya Martínez, Asistente Técnico de la Representación Subregional de la OIE para Centro América, la Dra. Delfy Góchez y el Dr. Morgan Jeannin del Departamento de Resistencia antimicrobiana y productos veterinarios de la OIE.

Los temas tratados incluyeron un enfoque en las América del 3º Informe anual de la OIE, de la colecta de datos sobre los agentes antimicrobianos utilizados en animales la importancia del seguimiento de las cantidades y patrones de utilización de los agentes antimicrobianos en animales a nivel nacional, así como los errores comunes que los países presentan al enviar el informe de uso de los antimicrobianos. El evento incluyó además las presentaciones de los Representantes Oficiales de Costa Rica, Brasil y República Dominicana relativas a las actividades de uso de antimicrobianos que se realizan en dichos países.

Por otro lado, se desarrolló una sesión cerrada para los Representantes Oficiales destinada al entrenamiento para identificar las fuentes de datos, cálculos para obtener kilogramos de ingredientes activos y la obtención de biomasa animal.

Se consideró que este evento aportó información científica de alto nivel. Asimismo, permitió conocer las acciones tanto a nivel global como regional y las alternativas de colaboración con miras a reducir la resistencia a los antimicrobianos.

Curso de capacitación en Buenas Prácticas de Manufactura.

El Seminario incluyó una capacitación en Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación de Productos Veterinarios, a cargo de la Q.Farm. Natalia Guelfi.

El Taller abarcó temas tales como la importancia en las Buenas Prácticas de Manufactura, la calificación, calibración y validación de Productos Veterinarios, como así también todo lo referido a auditorías.

Sesión V – Aspectos operativos del CAMEVET

Aprobación de la propuesta de sedes para los próximos Seminarios

El representante del sector oficial de Nicaragua Dra. Bertha Martínez postuló a su país como sede para el próximo Seminario a desarrollarse en el año 2020

Por otro lado la Dra. Aida Rojas en representación del sector oficial de Colombia, postuló a su país como sede para el Seminario a desarrollarse en el año 2021.

Ambas propuestas fueron aprobadas por unanimidad.

Reporte financiero del CAMEVET

La Srta. Ana María Sgammini, Secretaria Administrativa del CAMEVET, presentó el reporte financiero, incluyendo los gastos anuales y los ingresos producidos durante el presente Seminario, así como la previsión de gastos para el próximo período. El reporte se incluye como Anexo III

Durante dicha presentación se aprobó la partida presupuestaria para financiamientos por un valor de USD 17.000,00 que será designado a los solicitantes en base a lo indicado por el reglamento.

Se destacó la ayuda económica que el CAMEVET realizó a los Puntos Focales que solicitaron financiamiento, tales como Belice, Bolivia, Cuba, Costa Rica, Dominicana (Rep.), Ecuador, El Salvador, Honduras, México, Nicaragua, Panamá y Perú.

Elección de las autoridades de la Mesa Ejecutiva

De acuerdo al nuevo reglamento del CAMEVET se procedió a la elección de los representantes oficiales y de los miembros adherentes para cubrir los cargos en la Mesa Ejecutiva.

Por el Sector Oficial fueron elegidos:

- Dr. Federico Luna, Punto Focal Nacional para los Productos Veterinarios de Argentina
- Dra. Claudina Loza, Punto Focal Nacional para los Productos Veterinarios de Bolivia
- Dra. Luna Lisboa, Punto Focal Nacional para los Productos Veterinarios de Brasil
- Dra. Aida Rojas, Punto Focal Nacional para los Productos Veterinarios de Colombia

El mandato de los representantes Oficiales será de dos años, de acuerdo al Reglamento.

Por parte de los Miembros Adherentes fueron elegidos:

- Dr. Rogelio Cuellar representante acreditado de ANALAV, de México
- Dr. Javier Carracedo, representante acreditado de ALANAC, de Brasil
- Dr. Carlos Motta, representante acreditado de ASOVET de Guatemala
- Dr. Edgar Medina, representante acreditado de ALFA, de El Salvador

El mandato de los representantes de los miembros adherentes será de dos años, de acuerdo al Reglamento.

La Mesa Ejecutiva será presidida por la Dra. Bertha Martinez, Punto Focal Nacional para los Productos Veterinarios de Nicaragua, país sede del próximo seminario.

Por otro lado la Dra. Virginia Quiñones Punto Focal de Productos Veterinarios de Republica Dominicana, representante del CAMEVET en VICH sera invitada a participar de las reuniones periódicas.

Grupos de Trabajo

Se conformo un nuevo Grupo de Trabajo correspondiente a: Guia de Antiparasitarios internos y externos para pequeños animales.

El Grupo de Trabajo estará coordinado por el sector oficial de Argentina y conformado por los representantes oficiales de Colombia, El Salvador y Uruguay, con la participación de ALANAC (Brasil), ALAVET (Chile), ASOVET (Guatemala), CADIN (Nicaragua), CAPROVE (Argentina), CLAMEVET (Argentina).

Por otro lado se indico que el sector oficial de Belice, Ecuador y El Salvador, con la participación de ABIQUIF (Brasil) y ALFA (El Salvador), se uniran a los Grupos de Trabajo correspondientes a: Guía de inspección de BPM para elaboración de productos farmacológicos (incluye ectoparasitidas).

Respecto a las pruebas de eficacia para registro de antiparasitarios internos y externos para ruminantes y porcinos ABIQUIF (Brasil) se une al grupo de trabajo.

Talleres de capacitación

Se solicitó incluir dentro del próximo Seminario un Taller de Capacitación sobre Farmacovigilancia, disertación a confirmar.

Conclusiones y recomendaciones. Lectura y aprobación del documento final

Se dio lectura al documento conteniendo las conclusiones y recomendaciones. Tras la realización de algunas modificaciones sugeridas, el mismo fue aprobado por el Plenario.

Lista de siglas utilizadas en el documento

ABIQUIF	Asociación Brasileña de la Industria de Insumos Farmacéuticos (Brasil)
ALANAC	Asociación de Laboratorios Farmacéuticos Nacionales / Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais (Brasil)
ALANAV	Asociación Nacional de Laboratorios Veterinarios (México)
ALAVET	Asociación Gremial de Laboratorios de Productos Veterinarios (Chile)
ALFA	Asociación de Laboratorios Farmacéuticos (El Salvador)
ASIFAN	Asociación Farmacéutica de la Industria Nacional (Costa Rica)
CADIN	Cámara de Industrias de Nicaragua
CAMEVET	Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios
CAPROVE	Cámara Argentina de la Industria de Productos Veterinarios
CLAMEVET	Cámara de Laboratorios Argentinos Medicinales Veterinarios
GMP	Buenas practicas de Manufactura
OIE	Organización Mundial de Sanidad Animal
SG CAN	Secretaría General de la Comunidad Andina
SINDAN	Sindicato Nacional da Industria de Produtos para Saúde Animal
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products

Lista de Anexos

- I. Conclusiones reunión plenaria del sector oficial
- II. Lista de temas tratados en reunión plenaria de la industria veterinaria
- III. Reporte financiero
- IV. Procedimiento para la confeccion de Grupos de Trabajo
- V. Guía para la implementación de sistema de Farmacovigilancia
- VI. Estabilidad de medicamentos veterinarios
- VII. Buenas prácticas de fabricación en establecimiento de procesamiento celular

ANEXO I

Conclusiones reunión plenaria del Sector Oficial

El día 23 de septiembre, los Puntos Focales de productos veterinarios realizan reunión plenaria del sector oficial a los efectos de tratar los temas que se detallan a continuación:

Sede del próximo Seminario CAMEVET: La Dra. Berta Martínez, Punto Focal de Nicaragua, ratifica a su país como próxima sede para el Seminario.

Elección de nuevos integrantes de la mesa ejecutiva: Se eligieron de forma unánime los puntos focales de Argentina Dr. Federico Luna, Bolivia Dra. Claudina Loza, Brasil Dra. Luna Lisboa y Colombia Dra. Aida Rojas. La Dra. Berta Martínez integrará la mesa en carácter de Presidenta del CAMEVET y la Dra. Virginia Quinones como representante ante el VICH.

Finalizado, el punto focal de Canada Dr. Surinder Saini, manifiesta la necesidad de cambiar el nombre del "Seminario" por el de "Reunión Anual", dado que de esta forma las autoridades sanitarias de cada país le darán mayor importancia a la participación de los puntos focales.

ANEXO II

Lista de temas tratados en reunión plenaria de la industria veterinaria

Panamá

- Prohibición de comercialización durante la renovación de Registros Panamá) no permite importar producto mientras se encuentra en trámite renovación del registro
- Cambio de número de registro luego de la renovación.

Honduras

- Retención de productos con sticker, en aduana, aunque el RTCA lo acepta.
- Solicitud de Estándares primarios.
- Tiempos prolongados de renovación y prohibición de comercialización hasta concluir el trámite
- Se solicita empaque secundario impreso en productos nuevos, no se acepta artes de impresión.

Guatemala:

- Cambio de los números de registro después de las renovaciones.
- No se acepta CLV que diga en proceso de renovación

El Salvador

- Mejoraron los tiempos de renovación, pero aun tardan mucho.

Costa Rica

- Tiempos muy largos para registros.
- Postergación de registros nuevos para revisar renovaciones.

Problemática de los registros en Costa Rica - atrasos

Pautas para mejorar

- Se propone que se emita extensión del registro ante tanta demora
- Rotulado dificultad en los diferentes países porque no se adopta mismo criterio en el rotulado de los productos (no ha sido unificado criterio técnico). Cabe destacar que el tema rotulado y registro fueron debatidos por las experiencias negativas que atraviesan las industrias en el momento de registrar productos(Costos)
- Se solicita que se permita colocar el inserto/prospecto todo lo especial para cada país y se obligue a poner en etiqueta o envase primario solo lo indispensable
- Tiempo de validez de los Certificados
- Documentos Originales y / o copias unificar criterios (se busca en estos foros).
- Periodo previo al vencimiento, para presentar renovación y requisitos.
- Permiso para importar o comercializar si la renovación están en trámite
- Validez de los CLV y GMP
- Periodo Validez Certificado BPM, en cada país, son diferentes años se solicita unificar criterios
- Documentos Apostillados y/o consularizados
- Idiomas aceptados para la Bibliografía.

- Presentación de Artes de impresión en pdf en vez de originales. En muchos casos con los cambios que solicitan los países no se tienen originales hasta que se obtiene la aprobación de producto. Esto es a consecuencia de no tener criterio de rotulado unificado
- Aprobación del documento de rotulado (costos)
- Productos ya registrados y renovación vigente, deben ser reinscriptos como producto nuevo.

ANEXO III
Reporte financiero

	28/12/2018 - 2/9/2019
Ingresos	
Recursos disponibles al 29 de diciembre de año 2018	USD 143.515,80
Inscripción al Seminario CAMEVET 2019	USD 1.750,00
Subtotal de Ingresos	USD 145.265,80
Egresos	
Gastos fijos (Salarios)	
Asistente Administrativa (Srta. Ana Maria Sgammini USD 1.200/8 mes + aguinaldo)	USD 10.200,00
Gastos Admin. Por uso de las Oficinas de la OIE (150/mes)	USD 1.200,00
Subtotal Gastos Fijos	USD 11.400,00
Gastos de Participación en Otros Eventos	
Participación en reuniones del VICH Outreach Meetings	USD 1.490,00
OIE Conference Regional Commission for the Americas	USD 0,00
Subtotal	USD 1.490,00
Otros Gastos	
Internet (Dominio de CAMEVET)	USD 10,00
Pago de confección de recibos CAMEVET	USD 0,00
Subtotal	USD 10,00
Gastos Variables	
Cambio de Dólares a Pesos Argentinos	USD 3.950,00
Subtotal	USD 3.950,00
Subtotal de Gastos	16.850,00 USD
Saldo total al 2 de septiembre de 2019	128.415,80 USD

	28/12/2018- 2/9/2019
Ingresos	
Recursos disponibles al 28 de diciembre de año 2018	ARS 214,67
Cambio dolares americanos a pesos argentinos	ARS 174.835,00
Subtotal	ARS 175.049,67
Egresos	
Gastos para la Reunión Anual de CAMEVET	
Gastos por compra de tiquetes aéreos (Sta. Ana Sgammini)	ARS 70.970,00
Subtotal	ARS 70.970,00
Gastos de Participación en Otros Eventos	
Gastos por compra de tiquetes aéreos – Vich	ARS 91.653,78
Gastos tramite Visa Sudafrica	ARS 10.800,00
Subtotal	ARS 102.453,78
Otros Gastos	
Miscelaneos (Traduccion ESP/ENG de Conclusiones Seminario CAMEVET)	ARS 0,00
Subtotal	ARS 0,00
Subtotal de Gastos	ARS 173.423,78
Saldo total al 2 de septiembre de 2019	ARS 1.625,89

ANEXO IV

PROCEDIMIENTOS PARA LA IDENTIFICACION, ESTUDIO, SEGUIMIENTO, APROBACION Y ADOPCION DE DOCUMENTOS ARMONIZADOS DE CAMEVET

INTRODUCCION

En el transcurso del trabajo de armonización que se ha venido desarrollando con el liderazgo de la Representación Regional de la OIE de las Américas y la participación del sector Oficial de los Registros de Medicamentos Veterinarios de los países y de la Industria se han presentado, discutido y aprobado documentos, los cuales deben ser correctamente identificados.

Asimismo, es imprescindible que se cuente con un mecanismo de circulación de documentos, definiendo claramente los pasos que deben darse para llegar a la armonización, estableciendo plazos de tiempo para cada paso.

De este modo, se dispondrá de un sistema que permita a los interesados conocer la etapa en que se encuentra el proceso, quedando bien definido cuando éste ya ha concluido y, en definitiva, se agilizará la armonización regulatoria.

OBJETIVOS

El presente procedimiento tiene como objetivos

- a. Identificar las diferentes etapas en la elaboración de documentos CAMEVET;
- b. Establecer los plazos requeridos para la circulación y recepción de comentarios previos a la aprobación de los mismos.
- c. Establecer el sistema de identificación de los documentos

ALCANCE

Están alcanzados por el presente procedimiento el trabajo de todos los grupos que se formen para tratar un tema y los documentos que produzcan los mencionados grupos de trabajo.

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Grupo de trabajo: Grupo formado por Representantes del sector oficial o privado que manifiestan interés para trabajar sobre un determinado tema

Coordinador del Grupo de trabajo: Representante del sector oficial o privado que asume la responsabilidad de coordinar las acciones del grupo de trabajo con el fin de asegurar que se cumplan con las pautas de este procedimiento.

Nota de concepto (Concept paper): documento que plantea un posible tema de análisis y justifica la necesidad del mismo

PROCEDIMIENTO

- 1. Tramite I:** Presentación de la nota de concepto y aprobación del enunciado del tema.
 - 1.1. Los miembros de CAMEVET podrán sugerir a la Asamblea o a la Mesa Ejecutiva los temas que consideren que deben ser incluidos en la agenda de trabajo de CAMEVET para su estudio
 - 1.2. Para la sugerencia de un nuevo tema se deberá presentar a la Mesa Ejecutiva una nota de concepto que contendrá como mínimo:
 - Título: el título deberá expresar claramente la temática del problema a evaluar
 - Reseña: se deberá contar con una breve reseña que explique la finalidad y objetivos del tema propuesto.
 - 1.3. La Asamblea analizará los temas sugeridos. Los temas serán sometidos a votación, requiriéndose una mayoría simple para su aprobación.
 - 1.4. Para los temas aprobados, se formara un Grupo de Trabajo integrado por un Coordinador y los representantes de todas aquellas instituciones oficiales o privadas que deseen participar en el estudio del tema.
 - 1.5. Los temas aprobados y con Grupo de Trabajo conformado ingresaran a la Secretaria en status de **Tramite I.**
- 2. Tramite II:** El Grupo de Trabajo deberá presentar el primer Proyecto de trabajo dentro de los 180 días de finalizado el Seminario en el cual se aprobara el tema. Cumplido este requisito el documento ingresara en status de **Tramite II**
 - 2.1. Habiendo finalizado el plazo establecido y de no ser presentado el Proyecto, el tema quedara excluido del programa del próximo Seminario. Este Proyecto podrá ser incorporado si es nuevamente presentado y aprobado por el Plenario.
- 3. Trámite III:** Los proyectos de guía técnica o de otros documentos por los cuales el CAMEVET establezca una posición regional que sean consensuados en el grupo de trabajo serán remitidos a la Secretaría, en formato CAMEVET y en los tres idiomas oficiales (Español, Inglés y Portugués). Los documentos que cumplan con estos requisitos ingresan al status de Tramite III y serán presentados en el siguiente Seminario, bajo un formato de power point, pre-establecido donde se expondrán las principales características del Proyecto.
 - 3.1. Las traducciones estarán bajo la responsabilidad de la coordinación del Grupo de Trabajo.
 - 3.2. Cumplidos estos requisitos los documentos ingresan en el estatus de Trámite III
 - 3.3. Los documentos en **Trámite III** se distribuirán a través de la Secretaria a todos los miembros del CAMEVET para la recepción de comentarios. El plazo para la recepción de comentarios será de 120 días luego de la distribución del mismo.

- 3.4. Cumplidos los 120 días la coordinación distribuirá dentro del Grupo de Trabajo los comentarios recibidos y este evaluará su incorporación, o no, al documento final. En el caso de que las sugerencias no sean incorporadas al documento el Grupo de Trabajo deberá explicar los motivos de la exclusión.
- 3.5. El Coordinador del grupo de trabajo fijará el plazo necesario para la correcta evaluación de los comentarios y comunicará a la Mesa Ejecutiva la fecha en la que se concluirá esta evaluación. Asimismo, deberá mantener informada a la Mesa Ejecutiva de los avances del grupo, remitiendo un estado de situación cada 90 días.
- 3.6. En el caso en que un documento en trámite III no recibiera comentarios, se considera que todos aquellos que no enviaron están de acuerdo y el documento pasa automáticamente a la etapa siguiente.
- 4. Trámite IV:** El documento final que incluye los comentarios ingresará al status de **Trámite IV** y tendrá una 2ª circulación, de 90 días, entre todos los miembros de CAMEVET, para su conocimiento y eventual aprobación durante la Asamblea.
- 4.1. En el caso de que el documento no sea aprobado en la Asamblea, se mantendrá en Trámite IV y, la Asamblea, decidirá si se realiza una nueva circulación de 90 días o si se descarta el proyecto.
- 4.2. Todos aquellos documentos en que durante el período entre un seminario y el siguiente no hubieran tenido avances o modificaciones dentro de los parámetros establecidos en este procedimiento serán dados de baja de la agenda del CAMEVET.
- 5. Trámite V:** Los documentos que cumplan con todos los requisitos mencionados ingresan al status de Trámite V y serán presentados en el siguiente Seminario, bajo un formato de power point, pre-establecido donde se expondrá el historial resumido de los comentarios recibidos. Estos documentos estarán en condiciones de ser sometidos a aprobación por parte del Plenario. Los documentos aprobados durante la Asamblea ingresarán al status de **Trámite VI**.
- 5.1. Estos documentos armonizados serán publicados por la Secretaría en la página web del CAMEVET entre los documentos armonizados dentro de los 60 días a partir de su aprobación.
- 6. Trámite VI:** Todos los documentos aprobados podrán ser revisados o actualizados a partir de una solicitud con justificación científica y será sometida a la Mesa Ejecutiva y luego al Plenario de Camevet, los documentos en revisión ingresarán al status de **Trámite VI**, siguiendo los mismos pasos como si estuvieran en trámite III.
- 7. Identificación:** Los documentos CAMEVET, tanto borradores como armonizados, serán identificados en el ángulo superior derecho de la carátula (Anexo 1) con las siguientes líneas:
CAMEVET
XXX 001
Trámite (I al VI)
Fecha: (mes y año)

7.1. XXX es una codificación que otorgará la Secretaría, identificando al grupo de trabajo. Por ejemplo, BPM se refiere a Buenas Prácticas de Manufactura.

7.2. El número de tres dígitos posterior al código que identifica el grupo de trabajo se utilizará para identificar distintos documentos producidos por el mismo grupo.

8. Presentaciones: Todas las presentaciones que se realicen a la Asamblea se harán en formato power point, pre-establecido, que será provisto por la Secretaría.

8.1. Aquellas en las que se describan proyectos, se limitarán a reseñar las principales características de los mismos

8.2. Las destinadas a presentar documentos en trámite III o trámite IV, incluirán los comentarios recibidos y la decisión de aceptación o rechazo de los mismos. Los rechazos deberán ser justificados.

RESPONSABILIDADES

Coordinador del Grupo de Trabajo

- Recibir e incorporar los comentarios que se vayan realizando durante el desarrollo del Grupo de Trabajo notificando a la Secretaria de la evolución del mismo.
- Cumplir con los plazos de elaboración de proyectos
- Informar los avances del grupo de trabajo a la Mesa Ejecutiva cada 90 días
- Justificar los rechazos a comentarios
- Presentar los documentos en Trámite III en los tres idiomas oficiales del CAMEVET

Secretaría del CAMEVET

- Realizar seguimiento de la evolución del trabajo de los grupos.
- Distribuir los documentos a comentarios a los miembros de CAMEVET
- Realizar seguimiento de los plazos de elaboración de proyectos y de comentarios
- Publicar los documentos armonizados dentro de los 60 días de su aprobación

REFERENCIAS

- 24º Manual de Procedimiento (2015) – Codex Alimentarius Internacional
- VICH/96/002 Revision 12 October 2015 FINAL ORGANISATIONAL CHARTER OF VICH

ANEXOS

- Anexo 1: Modelo de carátula
- Anexo 2: Flujograma de aprobación de documentos

ANEXO 1 Modelo de carátula

Encabezado:

logo CAMEVET

CAMEVET
XXX 001
Trámite (I al VI)
Fecha: (mes y año)

TÍTULO DEL DOCUMENTO

Pie de página:

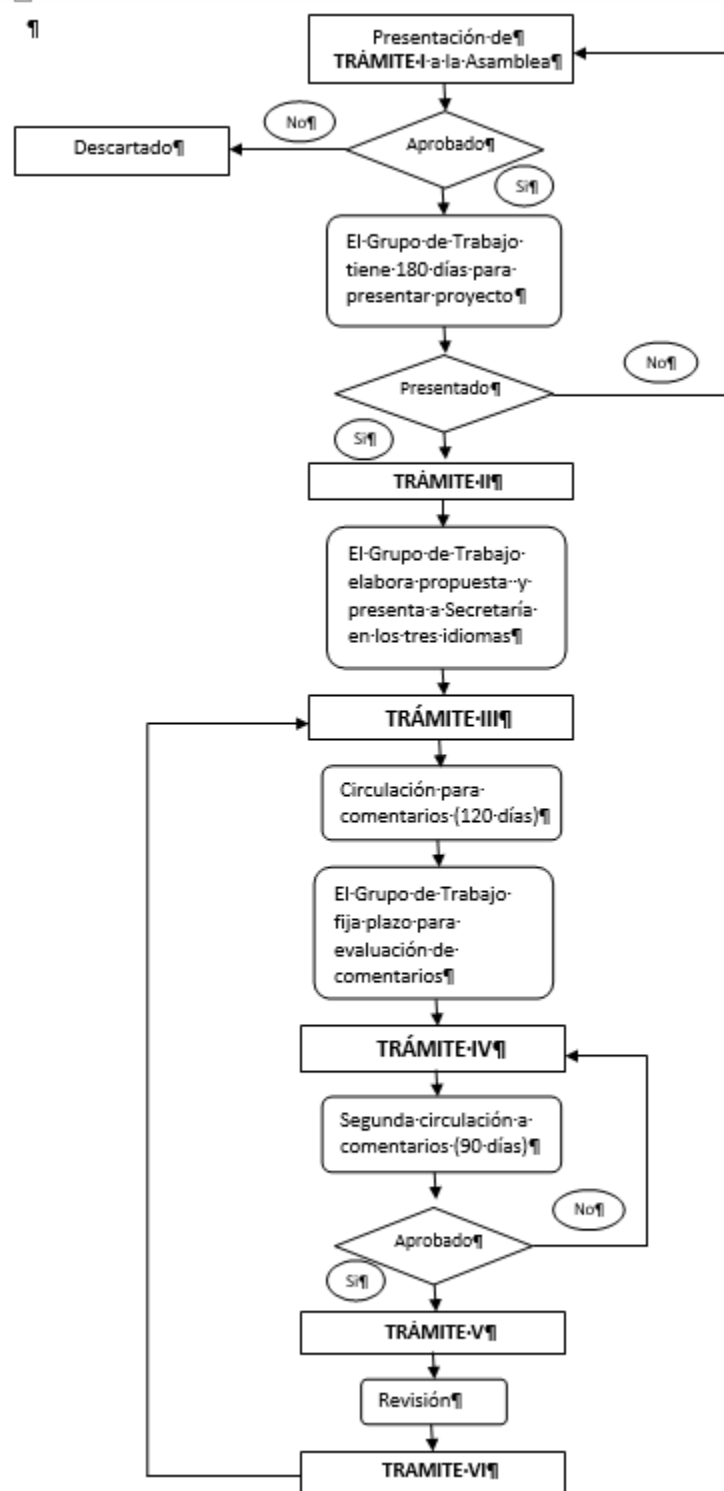
COMITÉ DE LAS AMERICAS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS -CAMEVET-

Azopardo 1020 piso 1 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina • Tel.: 54 11 5222 5876 • secretaria@camevet.org

COMITE DE LAS AMÉRICAS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS (CAMEVET)

Azopardo 1020 piso 1 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina • Tel.: 54 11 5222 5876 • secretaria@camevet.org

ANEXO 2 Flujograma





CAMEVET
Código: **Reg - Farm 001**
TRÁMITE: IV
Septiembre 2019

**GUÍA PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA PARA
MEDICAMENTOS VETERINARIOS**

Tabla de contenidos

Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	2
2. DEFINICIONES.....	2
3. OBJETIVOS Y ALCANCES DE LA FARMACOVIGILANCIA.....	3
4. SISTEMAS DE NOTIFICACIÓN	4
5. ANÁLISIS DE CAUSAS.....	14
6. DETECCIÓN DE SEÑALES	15
7. COMUNICACIÓN	16
8. DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA.....	18
9. BIBLIOGRAFÍA.....	21

GUÍA PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS

1. INTRODUCCIÓN

Previo a la comercialización de un medicamento veterinario, las empresas farmacéuticas llevan a cabo ensayos clínicos y preclínicos que permiten demostrar que los productos son eficaces para el uso propuesto y con una mejor relación beneficio/riesgo para los animales, el medio ambiente, el operador y el consumidor final. Todo lo anterior es evaluado por las oficinas regulatorias gubernamentales de cada país dentro de un proceso normal de registro sanitario. Sin embargo, los resultados obtenidos en los ensayos clínicos y preclínicos son realizados en un número limitado de animales y muchas veces no se toman en cuenta todas las variables que pueden presentarse una vez que el medicamento se encuentra en fase post comercialización, como por ejemplo interacciones con medicamentos que se administran en forma concomitante, uso en animales de distintas razas, condiciones corporales y rangos etarios, estados sanitarios, entre otras variables; y más aún, el limitado número de animales incorporados en los ensayos pre registro hace poco viable evidenciar reacciones adversas de baja frecuencia de presentación o de lento desarrollo.

Por todo lo anteriormente expuesto, se hace necesaria la implementación de un sistema de farmacovigilancia para medicamentos veterinarios, con el objetivo de identificar reacciones adversas luego del uso masivo de los medicamentos en el mercado, y de esta forma evaluar permanentemente la relación riesgo/beneficio y perfil de seguridad/eficacia de los medicamentos veterinarios.

2. DEFINICIONES

2.1 Eventos adversos (EA):

Cualquier acontecimiento observado en animales, atribuido o no al producto, que sea desfavorable o no intencional que ocurra después de cualquier uso de un medicamento veterinario (usado según indicaciones de etiqueta o no). También se incluyen eventos relacionados con la sospecha de falta de eficacia esperada de acuerdo con las indicaciones aprobadas o reacciones nocivas observadas en humanos o medio ambiente después de la exposición a alguno de estos Medicamentos Veterinarios.

2.2 Reacción adversa (RA) grave:

Es aquella que ocasiona la muerte, puede poner en peligro la vida, ocasiona una discapacidad o invalidez significativa que constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento u ocasiona síntomas permanentes o prolongados en los animales tratados. La reacción adversa que derive en eutanasia también es considerada como una RA grave, aun cuando por sí sola, no haya generado la muerte. Para animales manejados y tratados como rebaño, sólo un aumento de la incidencia de eventos adversos graves que excedan los niveles usualmente esperados en ese grupo en particular se consideran un evento adverso grave.

2.3 Notificación:

Acción mediante la cual se hace del conocimiento de la autoridad y/o titular de la comercialización, el informe concerniente a un paciente, persona o medio ambiente, que ha desarrollado un evento adverso que se sospecha fue causado por un medicamento veterinario; se realiza a través del formato correspondiente debidamente llenado por el notificador con el objeto de verificar causalidad y es enviado por la vía que cada autoridad competente determine.

2.4 Uso extra-etiqueta (off label):

Condición de uso de un medicamento distinto al autorizado en los rótulos intencionado o no, incluyendo distinto régimen posológico, especie de destino, indicaciones de uso, vía de administración, entre otros.

2.5 Autoridad competente: Autoridad que tiene competencia en el ámbito de la farmacovigilancia.

2.6 Evento adverso inesperado: aquel efecto adverso no conocido hasta la fecha y que por lo tanto su naturaleza, gravedad o consecuencias no se encuentra descrito en el rotulado de los medicamentos veterinarios.

2.7 Informe Periódico de Seguridad (IPS): Documento sometido a la autoridad competente a intervalos definidos para dar soporte a la continua comercialización y la adecuación del etiquetado aprobado del producto de uso veterinario y deberá incluir un análisis de todas las notificaciones de eventos adversos recibidos en un determinado intervalo con el propósito de proveer una actualización de los datos de seguridad y efectividad del medicamento veterinario.

2.8 Titular de Comercialización (TC): Dependiendo de la legislación de cada país, es una persona natural o jurídica, autorizada a registrar y realizar la comercialización primaria de un medicamento veterinario en un determinado país.

2.9 Profesional responsable de farmacovigilancia (PRFV): es el profesional responsable por parte del titular de la comercialización, que coordina e implementa todas las actividades en materia de farmacovigilancia de acuerdo a la normativa vigente y es el interlocutor válido con la autoridad competente.

3. OBJETIVOS Y ALCANCES DE LA FARMACOVIGILANCIA

Los objetivos de la farmacovigilancia son:

1. Detectar eventos adversos e interacciones desconocidas.
2. Detectar aumento de frecuencia de eventos adversos ya conocidos.
3. Identificar los factores de riesgo y los posibles mecanismos mediante los cuales se generan los eventos adversos.
4. Evaluar permanentemente la relación beneficio/riesgo y perfil de seguridad/eficacia de los medicamentos veterinarios.

Los alcances de la farmacovigilancia incluyen:

1. Reacciones adversas bajo condiciones de uso autorizadas, es decir, siguiendo las recomendaciones del rotulado.
2. Reacciones adversas asociadas al uso extraetiqueta.
3. Presunta falta de eficacia de los medicamentos veterinarios registrados en un determinado país.
4. Sospecha de que el periodo de carencia sea insuficiente.
5. Eventos adversos en las personas que manipulan el medicamento veterinario.
6. Eventos adversos evidenciados sobre el medio ambiente por el uso y/o disposición final de los medicamentos veterinarios.
7. Transmisión de agentes infecciosos por contaminación del medicamento veterinario.

Es recomendable que los sistemas de farmacovigilancia sean implementados de forma gradual en los países y de acuerdo a la clase de productos que aplica.

4. SISTEMAS DE NOTIFICACIÓN:

- a) Particulares o ciudadanos, ganaderos o propietarios de los animales

Pueden realizar la notificación de EA, aun cuando no están obligados ni tienen un formulario específico.

Si sospechan de un EA pueden comunicarlo por cualquier vía al TC del medicamento, a un médico veterinario, al director técnico del establecimiento de expendio donde adquirió el producto o directamente a la autoridad competente.

- b) Médicos veterinarios

Los médicos veterinarios deben notificar toda sospecha de EA de la que tenga conocimiento en su práctica clínica habitual al observar un conjunto de signos o síntomas que le hacen sospechar de una posible asociación con la administración de un medicamento veterinario.

Adicionalmente, deben notificar las sospechas de EA de los que tomen conocimiento cuando sean informados por parte de los particulares, ganaderos o propietarios de los animales.

Independiente de la fuente de obtención de la información, los médicos veterinarios deben notificar utilizando el formulario verde de notificación, el cual debe ser enviado al TC del medicamento veterinario sospechoso y/o directamente a la autoridad competente, según lo defina cada país.

Cuando un EA se presenta en más de una especie animal, se recomienda notificar en forma independiente para cada especie, pero se debe indicar que ambas notificaciones se encuentran relacionadas. Lo mismo aplica cuando el EA se presenta en un animal y en el ser humano.

Cuando un EA se presenta en un animal no tratado que fue expuesto a otro tratado, aun cuando sean de especies distintas, se debe presentar una sola notificación respecto del animal que presentó el EA. En este caso, se debe indicar claramente cuál fue el animal que recibió el tratamiento con el medicamento veterinario. La información relativa a la vía de administración debe reflejar la vía mediante la cual el animal fue expuesto, por ejemplo, vía oral (si el contacto fue por lamido o acicalamiento) o vía cutánea (si hubo contacto dérmico entre los animales).

Cuando el EA se presenta en la descendencia, se debe notificar de la siguiente manera:

- Aborto espontáneo o muerte fetal: la notificación debe considerar únicamente a la madre.
- Si el EA se presenta sólo en la progenie (ejemplo: malformaciones) mientras que el progenitor no se ve afectado: la notificación debe considerar únicamente a la descendencia. Se debe informar el número de descendientes en la camada que se vio afectado y el número de los animales adultos tratados, para conocer qué proporción de los animales se vio afectada. Esto es particularmente importante en casos de sospecha de falta de eficacia.
- Si el EA se presenta tanto en la madre como en la progenie (exposición intrauterina del feto): la notificación debe ser única y debe considerar tanto a la madre como a la progenie. Los detalles del animal deben ser los de la madre y el número de animales tratados corresponde a uno (1): los signos clínicos reportados deben considerar a la madre y a la progenie.

Para proceder a la notificación, la sospecha debe cumplir los 4 siguientes requisitos mínimos:

- Notificante identificado: nombre, iniciales e información de contacto. Puede ser un particular, ganadero, propietario o médico veterinario.
- Identificación del afectado (quién o qué ha sufrido el EA): animal (especie, sexo, edad), ser humano (nombre o iniciales, sexo, edad) o medio ambiente (ubicación).
- Identificar al menos un medicamento veterinario sospechoso de haber causado el EA (como por ejemplo: nombre del producto, N° Registro sanitario, TC o N° de serie, entre otros).
- Descripción del EA.

Se debe hacer el mayor esfuerzo para obtener información completa y necesaria para que la notificación sea válida.

En el caso de notificaciones incompletas, principalmente cuando se trate de EA graves o inesperados, se debe realizar un seguimiento para obtener información adicional a partir del notificante inicial o de otros documentos o fuentes disponibles (resultado análisis de laboratorio, prescripción, necropsias, etc.)

Adicionalmente, los médicos veterinarios tienen las siguientes obligaciones:

- Respetar la veracidad de los datos recibidos al momento de registrar los EA.

- Proteger la confidencialidad de los datos que puedan identificar personas, respetando la privacidad, excepto para la autoridad competente y / o TC, para que sea posible la obtención de aclaraciones adicionales.
 - Conservar la documentación clínica de los EA con el fin de completar o realizar el seguimiento de los casos.
 - Colaborar con el PRFV del TC, aportando la información que le sea solicitada para su posterior notificación a la autoridad competente.
 - Colaborar con la autoridad competente contribuyendo con la información que le fuese solicitada para ampliar o completar la información sobre los EA.
 - Mantenerse informado sobre los datos de seguridad y eficacia de los medicamentos que prescriban o administren.
- c) Directores técnicos de establecimientos de expendio (DTEE)

Los DTEE están obligados a notificar los EA de los que tomen conocimiento; cuando sean informados de una sospecha por parte de los particulares, ganaderos o propietarios de los animales; utilizando el formulario verde de notificación, el cual debe ser enviado al TC del medicamento veterinario sospechoso o directamente a la autoridad competente.

Para proceder a la notificación, la sospecha debe cumplir los 4 requisitos mínimos detallados en la letra anterior.

d) Titulares de la comercialización (establecimientos importadores y laboratorios de producción nacional)

Cuando el TC recibe una sospecha de EA, debe verificar los antecedentes, y de ser necesario debe ponerse en contacto con el notificante para recabar mayores antecedentes o completar la información. Adicionalmente, debe contactar al notificante para solicitar antecedentes complementarios, tales como resultados de análisis de laboratorio, necropsia en caso de muerte de los animales y antecedentes del seguimiento de los casos.

En todos los casos en que la AC reciba una notificación de sospecha de EA, debe transferirlo al TC; el que debe tener la capacidad de evitar la duplicidad de información recibida de la misma fuente (notificante) por diferentes canales.

i. Notificación Individual:

Los TC que reciban información relativa a sospechas de EA, deben notificar a la autoridad competente mediante el formulario amarillo de notificación dentro de un plazo **máximo** de 15 días hábiles posteriores a la recepción de la notificación, en los siguientes casos:

- Sospecha de RA grave en animales (tanto esperadas como inesperadas), ocurridas en el país.
- Sospecha de EA en seres humanos expuesto al medicamento veterinario, ocurridas en el país.

- Sospechas de EA en el medio ambiente y la posible transmisión de agentes infecciosos, ocurridas en el país.

Se debe considerar la sospecha de EA tras la administración de acuerdo al uso aprobado y al uso extraetiqueta.

Todos estos EA se clasifican como “Expeditivos o graves”.

El formulario amarillo debe ser completado en su totalidad y ser enviado a la AC.

En los casos que no exista información disponible, indicar “Desconocido” o “No aplica” en los apartados correspondientes.

Cuando se trate de una sospecha de RA grave en animales (tanto esperadas como inesperadas), ocurridas en el país, y al mismo tiempo se evidencia un desvío de calidad del producto, se debe reportar en un plazo máximo de 72 horas corridas.

ii. Informe Periódico de Seguridad:

Los EA no incluidos en el punto anterior, se consideran “No expeditivos” y no es obligatorio reportarlos individualmente, sino que deben ser reportados a la AC a través del Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Respecto a reportes de eventos ocurridos en terceros países, como sospechas de RA graves inesperadas, sospechas de EA en seres humanos o en el medio ambiente y la posible transmisión de agentes infecciosos, también deberán ser incluidas en el informe periódico de seguridad.

El IPS tiene como objetivo proporcionar una actualización de los datos de seguridad y eficacia del medicamento veterinario a nivel mundial. Aún cuando no se hayan reportado EA durante el período, el TC debe preparar y presentar el IPS.

El TC debe recopilar, analizar y evaluar la información de seguridad, para definir si se deben realizar estudios adicionales o introducir cambios en el rotulado aprobado.

Cada IPS está definido por un punto de bloqueo de datos (PBD), que corresponde a la fecha de cierre del informe. A este punto, toda la información de FV que está en conocimiento de TC debe ser recopilada y analizada.

Inicio del IPS:

- A partir de la fecha de obtención del registro sanitario o la Fecha Internacional del registro, según corresponda.
- Para efectos administrativos, se considera el último día del mes correspondiente.

Frecuencia de envío:

- Semestralmente, desde la fecha de obtención del registro hasta la fecha de comercialización efectiva en el país.

- Semestralmente, los 2 años siguientes a la comercialización efectiva en el país.
- Anualmente, los 2 años siguientes.
- Trienalmente, desde el último reporte anual.

La AC definirá caso a caso si la frecuencia debe ser modificada, por ejemplo, cuando se modifique el registro incluyendo una nueva especie de destino, dosis, indicación de uso, vías de administración, nuevo excipiente que no tenga establecido un perfil de seguridad o cuando exista necesidad de un monitoreo más continuo por preocupaciones sobre la seguridad del producto.

Ciclo del IPS:

- Debe iniciarse al día siguiente del PBD del IPS anterior. No debe haber ningún día sin estar cubierto por el IPS y se debe evitar la superposición de datos.

Fecha de envío:

- Hasta 60 días posteriores a la PBD

Alcance del IPS:

- Deben cubrir todas las especies, indicaciones y presentaciones comercializadas, ya sea inicialmente registradas o agregadas en modificaciones posteriores.
- Debe incluir los EA notificados en el país y en terceros países.

Contenido del IPS:

1. Datos del medicamento veterinario
 - Nombre genérico y comercial
 - Forma farmacéutica
 - N° Registro sanitario
 - Fecha de obtención del Registro Sanitario
 - N° correlativo del IPS
 - Fecha de elaboración del IPS
 - Período cubierto por el IPS
 - Fecha de la primera comercialización efectiva
 - Nombre y firma del PRFV
 - N° de países en los cuales está aprobado el producto
2. Nombre y dirección del TC

3. Actualización de las medidas regulatorias o acciones tomadas por las AC en cualquier parte del mundo por razones de seguridad, desde el último reporte; tales como denegación del registro, ya sea general o para una indicación específica, suspensión del registro o retiro del mercado, denegación de la renovación del registro, modificación del registro, planes de manejos de riesgos impuestos por la AC, entre otros.

4. Estimación de la exposición

• Volúmenes de venta: para el período informado, tanto en el país como en terceros países, se recomienda expresar la información de la siguiente forma:

- Vacunas: N° de dosis o volumen, en caso de que la vacuna indique distintas dosis según tipo de animal.
- Líquidos: litros
- Polvos: kilogramos
- Comprimidos: N° de comprimidos
- Collares: N° de collares
- Pasta: kilogramos
- Pipetas: N° de pipetas

• Estimación del N° de animales tratados:

Aun cuando cada autoridad competente lo debe definir, es recomendable que el IPS incluya la estimación del número de animales tratados e incidencia. Independiente de la presentación de EA, en algunos casos el N° de animales tratados (para cada especie de destino autorizada) es equivalente al N° de dosis vendidas, pero en otros casos se debe considerar la duración estándar del tratamiento o el peor escenario (máxima dosis recomendada y período de tratamiento más prolongado) tomado en consideración un peso promedio estándar para cada especie de destino.

Especie y subcategoría	Peso promedio estándar (kg)*
Equino	550
Perro	20
Gato	5
Bovino	550
Ternero	150
Ternero recién nacido	50
Cerdas/Verraco	160
Cerdos gordos	60
Lechón	25
Ovinos	60
Corderos	10
Pollos broilers	1
Gallinas de postura	2
Pavos	10

Especie y subcategoría	Peso promedio estándar (kg)*
Conejo	1,5

* Para aquellas especies y subcategorías en las que no se incluya un peso promedio estándar, el titular de comercialización debe definir e informar el peso promedio que utiliza para realizar los cálculos, debiendo utilizar consecutivamente el mismo dato.

Para aquellos medicamentos destinados a varias especies o subespecies, el TC debe hacer una estimación general de la proporción de animales tratados por especie o subespecie; con el fin de poder realizar el cálculo de incidencia detallado a continuación.

5. Incidencia de los EA

- Porcentaje de incidencia general para los EA espontáneos (A, B, O incluyendo O1. ver en el punto 5 la definición: ANALISIS DE CAUSA) tras el uso indicado y extraetiqueta, para todas las especies de destino autorizadas, en relación a volumen vendido. Deben excluirse los EA detectados en los estudios de seguridad post registro.
- Porcentaje de incidencia por falta de eficacia, tras el uso recomendado, en relación con volumen vendido.
- Proporción de animales que presentan EA: en general y para cada especie de destino autorizada y comercializada.
 - N° animales que presentan EA (A, B, O incluyendo O1) durante el período / N° de dosis vendidas durante el período
- Incidencia
 - N° de animales con EA (A, B, O incluyendo O1) durante el período / N° estimado de animales tratados durante el período x 100
 - Se debe presentar el cálculo de incidencia por cada país informado

6. Revisión de los datos

- De todos los EA individuales reportados en el período, destacando los principales hallazgos y tipos de EA (esperados, inesperados, graves y no graves).
- EA reportados en animales (incluyendo falta de eficacia y por uso extraetiqueta)
- EA reportados en humanos
- Otros ámbitos de FV: Medio ambientales, Período de resguardo, Transmisión de agentes infecciosos
- Presentación, análisis y evaluación de datos de seguridad nuevos y que modifican lo conocido en frecuencia y gravedad.
- El análisis debe ser soportado en tablas que resuman los principales resultados.

7. Reportes no espontáneos

- Si la autoridad competente así lo determina, adjuntar datos recogidos de otras fuentes, tales como estudios post registro, datos publicados de EA, estudios de experiencia de usuarios; los cuales deben ser analizados y discutidos.
- Adjuntar lista bibliográfica de artículos científicos publicados que reportan EA para el mismo periodo del IPS y breve discusión de los resultados.

8. Otra información

- EA derivados de errores de prescripción, errores de medicación (confusión de nombre o medicamento veterinario de similar apariencia), mal uso y/o abuso.

9. Evaluación general de seguridad

- Resumen de todos los EA incluidos en el reporte.
- Análisis crítico de los datos presentados y una evaluación de la relación beneficio/riesgo, en especial referido a cambios en la frecuencia de aparición de EA conocidos, aparición de EA inesperados, interacción con otros medicamentos, falta de eficacia y EA en humanos
- La evaluación debe indicar si:
 - La información de seguridad permanece en línea con la experiencia acumulada a la fecha y el rotulado.
 - Hay nuevos datos de seguridad y eficacia que aconsejen iniciar estudios post registro, introducir cambios al rotulado.
 - Especificar cualquier acción recomendada y su justificación.

10. Información importante recibida tras el PBD

- Resumen de todos los EA incluidos en el reporte.
- Cualquier información que se reciba posterior al PBD, debe ser incluida cuando esta sea relevante y pueda modificar la evaluación general informada en el punto anterior

11. Listado de casos

- Debe incluir un listado de todos los EA ocurridos a nivel mundial y notificado espontáneamente al TC o a la AC.
- Se debe incluir todos los casos individuales clasificados como A, B, O, O1 y N
- Informar las medidas tomadas por la AC o por el TC, por razones de seguridad
- La información estándar debe incluir:

- Fecha del tratamiento/vacunación
- Indicación de uso
- Uso extra-etiqueta
- Fecha del EA
- N° de animales tratados
- Especie de destino
- Edad(es)
- N° de animales que reaccionaron
- N° de animales muertos
- Otros medicamentos administrados concomitantemente (nombres comerciales y sustancias activas)
- Descripción del caso y síntomas
- Listado de signos.
- Evaluación de causalidad asignada
- Para los EA en humanos, se debe incluir:
 - Identificación del paciente
 - Ocupación
 - Fecha de exposición
 - Fecha del EA
 - Naturaleza de la exposición
 - Naturaleza de las reacciones y síntomas
 - Resultado de la reacción
 - Conclusión

IPS abreviado:

Se presenta cuando el medicamento veterinario no se ha comercializado en ningún país del mundo y no se han reportado EA en ningún estudio adicional post registro.

El contenido debe incluir:

Nombre genérico y comercial, forma farmacéutica, N° Registro sanitario, fecha de obtención del Registro sanitario, N° correlativo del IPS, período cubierto por el IPS, declaración de no comercializado y no presentación de EA (animales ni seres humanos) por lo cual el balance beneficio/riesgo se mantiene inalterado, fecha estimada de comercialización, nombre y dirección del TC, nombre y firma del responsable de FV.

Adicionalmente, los TC tienen las siguientes obligaciones:

- Conservar registros detallados de todos los EA que les hayan sido notificados.
- Disponer de manera permanente con un PRFV.
- No podrá comunicar a los clientes datos sobre FV sin haberlo realizado previa o simultáneamente a la AC.
- Realizar seguimiento de la bibliografía internacional de los EA causados por un principio activo que sea componente de un medicamento del que sea titular de la comercialización.
- Informar a los médicos veterinarios de nuevos datos relativos a la seguridad o eficacia cuando sea necesario a criterio de la AC. El texto del comunicado debe ser previamente acordado con la AC.
- Comunicar inmediatamente a la AC las restricciones urgentes adoptadas por razones de FV.

5. ANÁLISIS DE CAUSAS

Independiente de la fuente de notificación del EA, el TC debe realizar una evaluación de la causalidad entre la administración del medicamento veterinario y la aparición del EA notificado. Las conclusiones obtenidas luego del análisis de causalidad, debe ser incluidas en el formulario amarillo o IPS, según se trate de un EA expeditivo o no expeditivo, respectivamente.

El análisis de causalidad se trata de un análisis individual para una notificación dada, que no pretende estudiar el potencial de riesgo del medicamento de forma global o la importancia del riesgo inducido por el medicamento en la población.

Para determinar la causalidad, se debe considerar los siguientes factores:

- Existencia de una asociación temporal (incluyendo sin exposición y reexposición) o asociación en los sitios anatómicos tratados y afectados.
- Explicación farmacológica o inmunológica, niveles sanguíneos, conocimiento previo del principio activo.
- Presencia de características clínicas o fenómenos patológicos.
- Exclusión de otras posibles causas.
- Datos completos y confiables del caso reportado.
- Medición cuantitativa del grado de contribución del medicamento veterinario al desarrollo del EA (relación dosis-efecto).

El análisis de causas se realiza mediante la metodología ABON, que considera cinco categorías:

Categoría A: Probable

- Existe una asociación temporal razonable entre la administración del medicamento veterinario y el comienzo y duración del EA.
- La descripción del fenómeno clínico debe ser consistente con el EA, o al menos plausible dada la farmacología y toxicología conocida del medicamento veterinario.
- No existe ninguna otra explicación igualmente plausible para el desarrollo del EA.

Categoría B: Posible.

- La causalidad del medicamento veterinario es una de tantas posibilidades o es una causa plausible pero la información disponible no cumple con el criterio de inclusión para la categoría A.

Categoría O: No clasificable

- Los datos no son confiables o no se dispone de información suficiente para determinar la causalidad.

Categoría O1: No concluyente

- La asociación no puede ser descartada, pero existen otros factores que impiden asignar una determinada causalidad.

Categoría N: Improbable.

- Casos en los que existe información suficiente para establecer más allá de toda duda razonable que existe una explicación alternativa para el EA y que no está relacionada con el medicamento veterinario.

6. DETECCIÓN DE SEÑALES

La evaluación de causalidad realizada por el TC debe ser evaluada por la AC.

Si los resultados del análisis de causalidad determinan la existencia de un patrón de EA asociado al uso del medicamento, y dependiendo de las condiciones en las que los EA han aparecido y de su gravedad, la AC puede instaurar acciones correctivas tendientes a mejorar la relación beneficio/riesgo del medicamento veterinario.

Una señal es la información de una posible relación causal entre un EA y un medicamento veterinario, la cual es desconocida o insuficientemente documentada. Cuando se sospeche la aparición de una señal, ya sea por parte del TC o de la AC, debe evaluarse la relación causal y deben evaluarse todos los EA que pudiesen ser relevantes.

La revisión regular y análisis de los EA por parte del TC y de la AC puede ayudar a detectar señales potenciales, tales como:

- o Incremento de EA en un corto período de tiempo
- o Aumento de la frecuencia de signos clínicos concretos
- o Cuando se destaca un nuevo signo clínico
- o Sospecha de impacto en la salud pública o sanidad animal

Cuando la AC o el TC detecte alguna de las siguientes situaciones debe iniciarse una investigación por parte del TC:

- o EA que alcanza una incidencia superior a la basal (por ejemplo 1:10.000).
- o EA graves e inesperados que aparecen en 3 lugares diferentes en una sola semana o hay un incremento en la incidencia de EA graves y esperados.
- o Cuando se reciben más de 3 EA en animales de granja con mortalidad superior al nivel normal, dentro de los primeros 3 meses de la comercialización de un nuevo producto.
- o Sospecha que los períodos de resguardo no son suficientes para garantizar un residuo inferior al límite máximo de residuos.

Cuando se detecta que una señal puede afectar el balance beneficio/riesgo del medicamento, debe haber una comunicación formal entre el TC y la AC o viceversa, dependiendo de que entidad lo identifique.

Cuando lo anterior ocurre, las señales deben ser validadas por el TC y la AC; y en tal caso la evaluación del balance beneficio/riesgo puede modificarse mediante las siguientes acciones:

- o Aumentar el beneficio: incluyendo más información para el mejor uso del medicamento.
- o Reducir el riesgo: contraindicando el uso en determinadas circunstancias, modificando la posología, agregando precauciones especiales de uso, etc.

De forma enunciativa y no limitativa, las medidas regulatorias tomadas por la AC pueden ser las siguientes:

- Inclusión de contraindicaciones, advertencias o precauciones de uso en el rotulado.
- Cambios en las condiciones de uso autorizadas (indicaciones de uso, dosis, ritmo horario, especies de destino, períodos de resguardo, entre otras).
- Acuerdo de realización de estudios post-registro por parte del TC, en caso que sea indispensable obtener información adicional y relevante.
- Incremento en la frecuencia de envío del IPS con el fin de evaluar los resultados de las acciones tomadas.

- Basado en la evaluación beneficio/riesgo del medicamento, suspensión temporal y/o inmovilización del registro del medicamento veterinario, hasta que los problemas de seguridad/eficacia se hayan resuelto.
- Cancelación del registro del medicamento veterinario.

7. COMUNICACIÓN

El objetivo de la comunicación es mantener informados a los médicos veterinarios, directores técnicos de los establecimientos de expendio (mayoristas y minoristas), ganaderos, dueños de los animales y público en general, sobre cualquier cambio significativo en la información del medicamento veterinario (ficha técnica y rotulado gráfico), suspensión o cancelación de los registros por motivos de FV, además sobre cualquiera sospecha o preocupación confirmada que requiera ser vigilada.

La comunicación debe considerar los siguientes lineamientos:

- Se debe entregar el mensaje correcto, al grupo objetivo correcto y en el momento oportuno.
- Se debe utilizar la terminología apropiada, teniendo en cuenta los diferentes grupos objetivos.
- La comunicación se debe describir en forma clara, concisa, objetiva y no debe contener información comercial o promocional.
- Se debe definir un punto de contacto, que permita recibir requerimientos de información adicional.
- La comunicación no debe realizarse antes de haberse adoptado una medida regulatoria, salvo que se trate de una restricción urgente por razones de seguridad.

La comunicación puede ser realizada tanto por el TC como por la AC, previa coordinación y acuerdo de las partes respecto del contenido de la información, plan comunicacional, grupo objetivo y plazos de ejecución.

- La comunicación se puede realizar utilizando diferentes plataformas, tales como:
 - o Comunicados de prensa.
 - o Sitio web institucional de la AC.
 - o Sitios web de los TC.
 - o Boletines anuales de FV preparados por la AC.
 - o Otros medios digitales.

Comunicación Directa con los Médicos Veterinarios (CDMV)

Por regla general, la nueva información relevante o emergente debe ser comunicada primero a los médicos veterinarios antes que al resto de los grupos objetivos, de tal forma que estén mejor preparados y puedan resolver las dudas de los ganaderos, propietarios o público general.

Lo anterior, a modo de informarles la necesidad de tomar ciertas acciones o de adaptar sus prácticas clínicas.

Las CDMV no son respuestas a los requerimientos de los médicos veterinarios, ni se entienden como material educativo para las actividades rutinarias de minimización del riesgo.

Cuando exista más de un TC que cuente con productos registrados formulados con el mismo principio activo sobre el cual se está emitiendo la CDMV; corresponderá emitir un mensaje único y consistente, según corresponda.

Una CDMV debe ser distribuida en las siguientes situaciones, en las cuales se requiere tomar acción inmediata o efectuar una modificación en las prácticas actuales relacionadas con un medicamento veterinario:

- Un cambio importante en las condiciones de uso de un medicamento veterinario, dado por la restricción de una indicación de uso, una nueva contraindicación, o un cambio en la dosis recomendada debido a razones de seguridad.
- Una restricción en la disponibilidad de un medicamento veterinario, que pudiera ocasionar potenciales efectos nocivos en los animales, personas o medio ambiente.
- Suspensión, retiro o cancelación de un registro por razones de seguridad.

Otras situaciones en las cuales se debería considerar emitir una CDMV son:

- Nuevas advertencias, interacciones farmacológicas o precauciones especiales de uso.
- Nueva información que identifique un riesgo previamente desconocido o un cambio en la frecuencia o severidad de un riesgo conocido.
- Conocimiento sustancial de que un medicamento veterinario no cuenta con la eficacia registrada.
- Nuevas recomendaciones para prevenir o tratar EA o para evitar malos usos o errores de medicación, asociados al medicamento veterinario.
- Evaluación en curso de un riesgo potencial importante, para los cuales los datos disponibles aún son insuficientes para tomar acción regulatoria (en este caso el CDMV debe incentivar un monitoreo cercano del riesgo en cuestión; como también incentivar el reporte, y entregar información respecto de cómo minimizar este riesgo).

La AC puede distribuir, o requerir que el TC distribuya un CDMV, en cualquier situación en que se considere necesario para mantener el uso seguro y efectivo de un medicamento veterinario.

8. DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA.

Los TC deben disponer de un sistema adecuado y documentado de FV y de la infraestructura necesaria para recoger y notificar los EA ocurridos en los países que se comercializa el medicamento veterinario; con el fin de asegurar que sus medicamentos están convenientemente supervisados y que, cuando es preciso, se adoptan las medidas correctivas necesarias.

Los TC deben tener un profesional responsable de farmacovigilancia (PRFV), de profesión idónea (según lo defina cada autoridad competente), el cual debe ser informado a la AC, y tendrá las siguientes responsabilidades:

- Establecer y mantener el sistema de FV
- Realizar una evaluación continua y periódica del sistema de FV.
- Asegurar el registro adecuado de los EA.
- Notificar las sospechas de EA a la AC.
- Preparar y presentar los Informes Periódicos de Seguridad (IPS).
- Evaluar y asignar la causalidad.
- Garantizar una respuesta rápida, oportuna y concreta a toda solicitud de información por parte de la AC.
- Facilitar a la AC cualquier información de interés para la evaluación de la relación beneficio/riesgo.
- Supervisar el sistema de control de calidad, base de datos, acuerdos contractuales en materia de FV y auditorías internas.
- Estar en conocimiento del proceso continuo que se lleve a cabo para la detección de señales y su validación.
- Capacitar al personal de la empresa en temas relacionados con FV, así como al personal de distribuidores exclusivos en caso que corresponda.

Sacamos un punto

Es preferible, aunque no obligatorio, que haya una sola persona responsable de todos los aspectos del Sistema de FV (PRFV), debiendo estar documentada la forma de proceder ante la ausencia del mismo.

El PRFV debe estar convenientemente calificado y con experiencia acreditada en todos los aspectos de FV, para poder llevar a cabo sus responsabilidades. En caso de ausencia del PRFV se debe disponer de un reemplazante igualmente calificado.

Se puede transferir algunas o todas las tareas del PRFV a una persona u organización contratada, pero la responsabilidad recae siempre en el TC.

El TC debe proporcionar a la AC una descripción detallada del sistema implementado, con la finalidad de demostrar que el sistema funciona adecuadamente y que todas las partes involucradas conocen y cumplen sus tareas.

Contenido del Sistema de Farmacovigilancia:

1) Información sobre el PRFV

- Nombre, profesión y datos de contacto
- Resumen del Curriculum vitae, con especial énfasis en su formación y experiencia en FV.
- Resumen de la descripción del cargo y la delegación de funciones.
- Antecedentes del reemplazante en caso de ausencia del PRFV.
- Identificación de las tareas de FV que son delegadas a otro profesional.

2) Organización del sistema de FV

- Describir la organización funcional y las responsabilidades de todas las unidades que participan en la FV.
- Organigrama que ilustre la posición de PRFV en la organización y la relación entre la casa matriz, las filiales y las empresas subcontratadas.
- Resumen de las actividades de FV que se realizan en cada unidad de la organización.
- Diagrama de flujo respecto de las actividades de notificación de los EA, señalando como se recogen, procesan y notifican los EA y el IPS
- Identificar la ubicación donde se realizan las actividades de FV y la localización de la base de datos.

3) Procedimientos operativos estandarizados.

- Listado de procedimientos disponibles.
- Actividades del PRFV y el procedimiento de respaldo ante su ausencia.
- Recepción, gestión, control de calidad, codificación, clasificación, revisión y notificación de los EA.
- Gestión y uso de la base de datos.
- Auditorías internas del sistema de FV.
- Capacitación.
- Almacenamiento de los datos.

4) Bases de datos.

- Lista de las principales bases de datos disponibles, descripción funcional y estado de validación de las mismas.
- 5) Subcontratos en el ámbito de FV.
- Descripción de los contratos y definición de tareas y responsabilidades.
- 6) Capacitación.
- Breve descripción del sistema de capacitación, documentación y registro.
- 7) Documentación.
- Breve descripción de la ubicación de los archivos de los documentos de FV.
- 8) Sistema de gestión de calidad.
- Breve descripción del sistema implementado.
 - Auditorías internas de calidad.
- 9) Documentación de apoyo.

9. BIBLIOGRAFÍA

VICH GL24: Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios. Gestión de reportes de eventos adversos.

Directiva 2001/82/CE: Establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios.

Volumen 9B de la Comunidad Europea: Guía de farmacovigilancia para medicamentos de uso veterinario

SENASA Argentina: Formulario de Notificación para Sistema de Farmacovigilancia.

8. DATOS DEL EFECTO ADVERSO (EA)

Fecha de aparición del EA (dd/mm/aa):

Fecha de término del EA (dd/mm/aa):

Describir secuencialmente los hechos, incluyendo la forma de administración del producto, signos clínicos, sitio de la reacción del EA, severidad, tests de laboratorio empleados y sus resultados, resultados de la necropsia, y otros factores que puedan haber contribuido. Incluir detalles del tratamiento seguido:

¿Se ha tratado el EA? No Desconocido

Sí (Describir):

Seguimiento cronológico del EA:

	Eutanasiados	Muertos	En tratamiento	Vivos con secuelas	Recuperados	Desconocido
Número de animales						
Fechas (dd/mm/aa)						

9. CRITERIO DEL VETERINARIO TRATANTE

Según el Médico Veterinario, en qué grado el producto es la causa del EA:

Probable

Improbable

Sin atención de Médico Veterinario

10. EXPOSICIONES Y REACCIONES PREVIAS AL MEDICAMENTO VETERINARIO

¿Ha existido exposición previa al producto?

No

Desconocido

Sí (indique la fecha (dd/mm/aa) sí la conoce):

¿Ha existido previamente reacción a este medicamento?

No

Desconocido

Sí (Describir):

¿Se ha presentado previamente alguna reacción a OTRO medicamento?

No

Desconocido

Sí (Describir):

11. DATOS SOBRE SUPUESTOS EA EN LAS PERSONAS

Datos del paciente:

Sexo: _____ Edad o Fecha de nacimiento (dd/mm/aa)

Ocupación (relación con la exposición):

Fecha de exposición al Medicamento Veterinario (dd/mm/aa):

Fecha en que aparece el supuesto EA (dd/mm/aa):

Naturaleza y duración de la exposición, detalles del EA (incluyendo signología), consecuencias y desenlace:

12. EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD DEL PRODUCTO

Clasificación: A(Probable) B(Posible) O (No clasificable) O1 (No concluyente) N (Improbable)

Justificación de la clasificación:

13. DATOS DEL(LOS) PRODUCTO(S) QUE SE HA(N) ADMINISTRADO SIMULTÁNEAMENTE (si se administraron más de 2 medicamentos simultáneamente, por favor duplique este formulario)		
	1	2
Nombre comercial/Genérico		
Forma farmacéutica y concentración (p.ej.: comprimidos de 100 mg)		
Número de Registro Sanitario		
Número de lote		
Fecha de caducidad (dd/mm/aa)		
Condiciones reales de almacenamiento		
Vía y lugar de administración		
Dosis / Frecuencia (posológica)		
Duración del tratamiento / Exposición Día de inicio (dd/mm/aa): Día final (dd/mm/aa):		
¿Quién administró el medicamento? (veterinario, propietario, otro)		
Administración de según rótulo gráfico aprobado?	Sí Desconocido No (detallar):	Sí Desconocido No (detallar):
Acción realizada tras la aparición de la reacción	Suspensión del tratamiento Reducción de la dosis Otros (detallar):	Suspensión del tratamiento Reducción de la dosis Otros (detallar):
¿Desapareció la reacción adversa cuando cesó el tratamiento?	Sí No <input type="radio"/> No aplica Desconocido	Sí No <input type="radio"/> No aplica Desconocido
¿Reapareció la reacción después de reiniciar el tratamiento?	Sí No <input type="radio"/> No aplica Desconocido	Sí No <input type="radio"/> No aplica Desconocido

14. FIRMA DEL NOTIFICANTE

Fecha de notificación del EA (dd/mm/aa):

Lugar (Ciudad):

Nombre del notificante :

Firma* : _____
*Sólo en caso que el presente formulario
sea entregado impreso.

Punto de contacto (teléfono) (si difiere del número indicado en la primera página)

Logo AC

FORMULARIO VERDE DE NOTIFICACION

SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

Nombre AC
Dirección AC
Fono AC: Email AC:
Página Web AC:

CONFIDENCIAL

Para uso exclusivo AC

Número de Referencia:

IDENTIFICACIÓN DEL EFECTO ADVERSO (EA)

DATOS DEL NOTIFICANTE

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL RESPONSABLE DEL O DE LOS ANIMALES IMPLICADOS.

- Problema de seguridad:

En animales

En humanos

-Falta de eficacia

-Prob. período resguardo

-Prob. medioambientales

Rol : Veterinario N° ID :
Director Técnico establecimiento de expendio
Otro

Nombre :

Dirección :

Teléfono :

Email :

DESCRIPCIÓN DEL PACIENTE(S)

Especie

Raza

Sexo

Estado

Edad

Peso

Motivo del tratamiento

Hembra

Castrado

Macho

Preñada

Desconocido

Otro

MEDICAMENTO VETERINARIO ADMINISTRADO ANTES DE LA APARICIÓN DEL SUPUESTO EFECTO ADVERSO*(si se administraron más de 3 medicamentos simultáneamente, por favor duplique este formulario)*

	1	2	3
Nombre comercial del medicamento veterinario			
Forma farmacéutica y concentración (p.ej.: comprimidos de 100 mg)			
Número de Registro Sanitario			
Número de serie/lote.			
Vía y lugar de administración			
Dosis / Frecuencia (posológica)			
Duración del tratamiento / Exposición Día de inicio (dd/mm/aaaa): Día final (dd/mm/aaaa):	/ / / /	/ / / /	/ / / /
¿Quién administró el medicamento? (veterinario, propietario, otro)			
¿Cree que el EA se debe al medicamento?	Sí / No	Sí / No	Sí / No
¿Ha sido informado el laboratorio respectivo?:	Sí / No	Sí / No	Sí / No
FECHA DEL SUPUESTO EFECTO ADVERSO (dd/mm/aaaa) / /	Tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y el EA en minutos, horas o días		Duración del EA en minutos, horas o días
	Nº de animales tratados	Nº de animales con signología	Nº de animales muertos

DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN (*Problemas de seguridad en animales / Presunta falta de la eficacia esperada / Problemas con el periodo de resguardo / Problemas medioambientales*) – Por favor, descríbalos:
Indicar también si el EA ha sido tratado. ¿Cómo y con qué y cuál fue el resultado?

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE (p.ej: Estudios realizados o en proceso, informes de necropsias. Adjuntar la documentación oportuna).

EVENTOS ADVERSOS EN PERSONAS (Si el EA ocurrió en personas, favor completar la siguiente información)

- Contacto con el animal tratado
- Ingestión oral
- Exposición tópica
- Exposición ocular
- Exposición por inyección dedo mano articulación otro
- Otros Especificar:
- Dosis recibida:

FIRMA DEL NOTIFICANTE

Fecha (dd/mm/aaaa): / /

Mediante la presente declaro que la información antes señalada es verídica.

Nombre y Apellidos :

Firma* : _____

*Sólo en caso que el presente formulario sea entregado impreso

Punto de contacto (teléfono) (si difiere del número indicado en la primera página):



CAMEVET
Cod: Reg - Est 001
REVISION / APROBACION
Septiembre 2019

**GUIA PARA LA ELABORACION DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE
MEDICAMENTOS VETERINARIOS**

GUIA PARA LA ELABORACION DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS

1. INTRODUCCIÓN

El propósito de los estudios de estabilidad es proveer evidencia sobre la variación en la calidad de una sustancia o producto farmacéutico en el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como la temperatura, humedad e iluminación y establecer el período de validez de un producto, en el material de envase elegido y sus condiciones de almacenamiento, así como periodos de re-evaluación (re-test) de las sustancias y productos

Este documento sobre requerimientos en “estudios de estabilidad para registro de medicamentos veterinarios para los países del CAMEVET” es un acuerdo de requisitos mínimos con la flexibilidad de utilizar diferentes enfoques para diversos productos cuando se cuente con el soporte científico reconocido.

Para su realización en cuanto a nivel de exigencia se tuvieron en cuenta:

- 1.1. Los informes de los distintos países.
- 1.2. Stability testing of new veterinary drug substances and medical products recommended for implementation at step 7 of the VICH Steering Committee
- 1.3. El informe vigente para la Salud Pública del Mercosur
- 1.4. EMEA/CVMP/846/99 (Emitido por el Comité de productos veterinarios de la UE)
- 1.5. Se tuvieron en cuenta, además las problemáticas particulares de la Industria Farmacéutica Veterinaria en América Latina y el Caribe.

2. OBJETIVO Y ALCANCE:

Establecer una guía para la realización de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios con el fin de determinar su período de vida útil.

No se incluyen los productos biológicos

Estos estudios pueden ser requeridos para el registro y en los siguientes casos:

- 2.1. Modificación del periodo de validez, caducidad o vigencia.
- 2.2. En la renovación, cuando el estudio original no se adecue a la presente normativa.
- 2.3. Cambio o inclusión de nuevos materiales del envase primario, cuando la autoridad competente lo considere necesario.
- 2.4. Modificación cualitativa y/o cuantitativa de excipientes, cuando la autoridad competente lo considere necesario.
- 2.5. Modificación del proceso de elaboración, cuando la autoridad competente lo considere necesario.
- 2.6. Modificaciones del sitio de fabricación, cuando la autoridad competente lo considere necesario.
- 2.7. Modificaciones en las especificaciones de un principio activo, cuanto corresponda.

3. TERMINOS Y DEFINICIONES

3.1 Estudios de estabilidad acelerada: Son estudios diseñados para aumentar la tasa de degradación química o la modificación física de medicamentos veterinarios, usando condiciones extremas de almacenamiento, con el propósito de predecir el periodo de validez tentativo en las condiciones de almacenamiento comercial. Los resultados de los estudios de estabilidad acelerado no siempre son predictivos de cambios físicos. El período de validez definido por

predicción a partir de estos estudios, deberá ser confirmado con los estudios de estabilidad de largo plazo.

3.2 Estudios de estabilidad de largo plazo: Son estudios realizados bajo ciertas condiciones de almacenamiento a los medicamentos veterinarios de acuerdo a la zona climática del mercado al que van dirigidos en un período igual o superior al de validez. En este tipo de estudio también son evaluadas las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas de un producto farmacéutico veterinario, con el fin de establecer el periodo de validez definitivo.

3.3. Zonas climáticas: Son las cuatro zonas en las cuales se divide el mundo basado en las condiciones climáticas anuales prevalentes.

El programa del estudio de estabilidad debe considerar las zonas climáticas en las cuales será utilizado el medicamento veterinario.

Zona climática	Definición
I	Templada
II	Subtropical con posible humedad elevada
III	Caliente y seca
IV	Caliente y húmeda

Organización Mundial de la salud, publicado en las guías “estudios de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen fármacos conocidos en formas de dosificación convencionales” Informe técnico N 863. Anexo 5 de 1996

Para unificar los estudios de estabilidad de productos destinados a diferentes zonas climáticas, se permite utilizar la condición de zona IV, considerada la más exigente.

4. SÍMBOLOS Y UNIDADES DE MEDIDAS

4.1. % HR: porcentaje de Humedad Relativa

4.2. °C: Grados Celsius

5. PROCEDIMIENTO:

5.1 Estudios de Estabilidad

En términos generales se considera que los objetivos principales de los estudios de estabilidad son:

Objetivo	Tipo de estudio	Uso
Seleccionar adecuadamente (desde el punto de vista de la estabilidad) las formulaciones, los envases primarios, cierre del medicamento veterinario y establecer las condiciones de almacenamiento del mismo. Conocer el efecto de excursiones/apartamientos de temperatura fuera de la recomendada.	Acelerado	Desarrollo del producto

Objetivo	Tipo de estudio	Uso
Determinar el tiempo de vida útil y las condiciones de almacenamiento.	Acelerado y Largo Plazo o Largo plazo solamente	Para el expediente de registro. Una vez finalizados los estudios a largo plazo, deberán presentarse a la autoridad sanitaria para su evaluación.
Sustentar el tiempo de vida útil declarado o autorizado.	Largo Plazo y/o seguimiento (on-going)*	Renovación de registro (cuando aplique)
Verificar que los cambios que se hayan introducido en la formulación, en el fabricante o en el proceso de manufactura afectan o no la estabilidad del producto, cuando la autoridad competente lo considere pertinente.	Acelerado y Largo plazo o Largo Plazo solamente	Modificación de las condiciones de aprobación que puedan afectar la estabilidad

*Nota: esta guía no tiene alcance para el estudio de estabilidad de seguimiento (on-going), estudio de estabilidad en uso o estudio de estabilidad del producto reconstituido. Las particularidades de estos estudios se tratarán en guías específicas.

5.2 Estudio de estabilidad acelerado

5.2.1. Las condiciones del ensayo serán determinadas por la forma farmacéutica del producto.

5.2.2. Los estudios de estabilidad acelerado de los medicamentos veterinarios contenidos en materiales de envase y sistemas de cierre semipermeables, deben considerar a la temperatura y la humedad como factores catalíticos de degradación. En consecuencia, los productos contenidos en envases impermeables a los gases podrán ser conducidos bajo cualquier condición de humedad relativa.

5.2.3. Las condiciones del estudio de estabilidad acelerado serán:

1.- Para productos terminados destinados a almacenarse a temperatura ambiente durante su comercialización:

Zona climática	Definición	Condición de almacenamiento
I	Templada	40° ± 2 °C / 75 % ± 5% HR 6 meses
II	Subtropical con posible humedad alta	
III	Cálida y seca	
IV	Cálida y húmeda	

2.- Para productos terminados destinados a almacenarse en refrigeración durante su comercialización:

Zona climática	Definición	Condición de almacenamiento
-----------------------	-------------------	------------------------------------

I	Templada	25° ± 2 °C / 60 % ± 5% HR 6 meses
II	Subtropical con posible humedad alta	
III	Cálida y seca	
IV	Cálida y húmeda	

5.2.4 Cuando hay cambios significativos en el estudio de estabilidad acelerado se pueden realizar ensayos adicionales en condiciones intermedias, dichos cambios deben ser sustentados. A modo de ejemplo de cambios significativos se enumeran los siguientes: Una disminución de principio activo mayor al 5%, comparado a tiempo cero o no se cumple con los criterios de aceptación para potencia en metodologías biológicas o inmunológicas, un aumento en el % de los productos de degradación que excede las especificaciones, no se cumple con el criterio de aceptación en el test de disolución, una disminución o un aumento en el pH o en otros parámetros excediendo los límites de las especificaciones establecidas, una desviación en los aspectos físicos: por ejemplo apariencia, color.

5.3. Estudio de estabilidad de largo plazo

5.3.1. Las condiciones de almacenamiento deben ser con temperatura y Humedad relativa controladas, según la zona climática del mercado al que va dirigido el producto.

1.- Para productos terminados destinados a almacenarse a temperatura ambiente durante su comercialización:

Zona climática	Definición	Condición de almacenamiento
I	Templada	21° C ± 2°C - 45% ± 5% HR
II	Subtropical con posible humedad elevada	25° C ± 2°C - 60% ± 5% HR
III	Caliente y seca	30° C ± 2°C - 35% ± 5% HR
IV	Caliente y húmeda	30° C ± 2°C - 65% ± 5% HR

2.- Para productos terminados destinados a almacenarse en refrigeración durante su comercialización:

Zona climática	Definición	Condición de almacenamiento
I	Templada	5° ± 3 °C
II	Subtropical con posible humedad elevada	
III	Caliente y seca	
IV	Caliente y húmeda	

3.- Para productos terminados destinados a almacenarse en congelación durante su comercialización:

<u>Zona climática</u>	Definición	<u>Condición de almacenamiento</u>
I	Templada	-20° ± 5 °C

II	Subtropical con posible humedad elevada	
III	Caliente y seca	
IV	Caliente y húmeda	

Organización Mundial de la salud, publicado en las guías “estudios de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos y producto terminado” Informe técnico N 953. Anexo 2 de 2009

Se podrán usar condiciones diferentes a las establecidas, siempre y cuando se justifiquen técnicamente. Estos cambios en las condiciones del estudio deben reflejarse en el rotulado del producto.

El laboratorio deberá presentar los estudios de estabilidad a largo plazo a la Autoridad Sanitaria que avalen el período de validez aprobado una vez que estos estén concluidos.

5.4. Rotulado (Indicaciones de las Condiciones de almacenamiento)

Después de evaluada la estabilidad del producto, debe ser indicada en el envase primario y/o secundario, según corresponda, una de las siguientes recomendaciones.

Condiciones bajo las cuales se llevó a cabo el estudio de estabilidad	Recomendaciones de rotulado	Frases adicionales si fueran relevantes
25°C/60% HR (largo plazo) 40°C/75% HR (acelerado)	No almacenar/ No conservar por encima de 25 °C	No exponer a temperaturas de refrigeración. No congelar.
25°C/60% HR (largo plazo) 30°C/65% HR (acelerado en condiciones intermedias)		
30°C/65% HR (largo plazo) 40°C/75% HR (acelerado)	No almacenar/No conservar por encima de 30°C	No exponer a temperaturas de refrigeración. No congelar.
5°C ± 3 °C	Almacenar/Conservar refrigerado (entre 2 a 8°C)	No congelar
-20°C ± 5°C ^(*)	Almacenar/Conservar congelado (entre -25 a -15°C)	-

Referencia: WHO Technical Report Series, N° 953, 2009 – Annex 2 – Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products – Appendix 3 Recommended labelling statements

^(*) quedan fuera del alcance de esta guía los productos ultracongelados que se conservan a temperaturas inferiores a los -25°C

A solicitud del titular del registro del producto, se podrá aceptar otro rango de temperatura en el rotulado, a criterio de la autoridad competente, siempre y cuando esté incluido dentro del indicado en la tabla precedente.

La propuesta de rotulado con rango de temperatura diferente a lo antes indicado, deberá estar debidamente justificada con un estudio de estabilidad específico, quedando su aprobación a criterio de la autoridad competente.

Se deben incluir cuando corresponda las informaciones adicionales tales como:

Proteger de la luz, mantener en lugar seco, evite la congelación, descartar el producto sobrante una vez abierto el envase (en presentaciones multidosis cuando no exista respaldo de estabilidad en uso), descartar el producto sobrante una vez diluido/reconstituido el producto (cuando no exista respaldo de estabilidad del producto una vez preparado)..

5.5. Diseño del estudio

5.5.1. Tabla de condiciones de almacenamiento, duración de los estudios, tiempos de muestreo y condiciones de los lotes.

Parámetro		Estudio de estabilidad Acelerada*	Estudio de estabilidad a largo plazo
Duración del estudio		Mínimo 6 meses	Mínimo el tiempo que se quiera solicitar o sustentar para el producto.
Frecuencias de muestreo		Mínimo 0, 3 y 6 meses	Mínimo cada 6 meses los 2 primeros años de estudio (0, 6, 12, 18, 24 meses), y para cada año adicional posterior a los dos iniciales, mínimo cada 12 meses (36, 48, 60 meses).
Tamaño y número de Lotes	Si el estudio se presenta para registro o modificación de formulación, fabricante o procedimiento.	Mínimo 3 lotes. Tamaño: industrial o representativo	Mínimo 3 lotes (pueden ser los mismos que los utilizados en la estabilidad acelerada) Tamaño: industrial o representativo
	Para comprobación o prolongación del periodo de vida útil.	Los estudios de estabilidad acelerada no son válidos para este fin	Mínimo 3 lotes Tamaño: industrial

* Los requisitos mínimos para la aprobación de la estabilidad del producto en ocasión del registro inicial, consisten en la presentación del estudio de estabilidad acelerada completo hasta el mínimo de 6 meses. De este modo se otorgará un período de validez provisorio de 2 años para el producto hasta la conclusión final de los estudios de estabilidad a largo plazo, que son los que definirán el período de validez definitivo.

5.5.2. Los parámetros mínimos a evaluar deben corresponder a aquellos declarados en las especificaciones de calidad de producto terminado de la solicitud de registro. Se deben considerar parámetros químicos (Ej. cuantificación), microbiológicos (Ej.: esterilidad), físicos (Ej.: tamaño de partícula), entre otros que sean indicadores de estabilidad. Los productos de degradación deberán ser evaluados previamente y serán cuantificados cuando tengan relevancia terapéutica o toxicológica.

- 5.5.3. Cuando el producto contenga más de un principio activo, se podrá utilizar el más lábil de ellos como marcador de estabilidad, cuantificándose éste en todos los tiempos de muestreo; mientras que los demás principios activos podrán ser cuantificados sólo al tiempo inicial y final del estudio.
- 5.5.4. El ensayo de esterilidad o control microbiológico, cuando corresponda, como mínimo debe realizarse al comienzo y final del estudio.
- 5.5.5. Los métodos analíticos usados deben permitir distinguir cuantitativamente el principio activo de sus productos de degradación. Serán de preferencia cromatográficos, pero se podrán aceptar excepciones si están justificadas técnicamente. Los métodos no farmacopeicos deben ser validados. Los métodos farmacopeicos deben ser verificados.
- 5.5.6. El proceso de manufactura aplicado para los lotes en estudio será representativo de la preparación a nivel industrial, y debe suministrar al producto la misma calidad y cumplir las mismas especificaciones propuestas para el producto que se va a comercializar.
- 5.5.7. Cuando se trate de productos para reconstituir, se debe presentar adicionalmente estudio de estabilidad del producto reconstituido, que avale el período de validez después de su preparación. Si la utilización es inmediata y total no se requiere este estudio, indicándose esta condición en los rótulos del producto. Adicionalmente, deberá demostrarse la estabilidad química y/o microbiológica del solvente cuando aplique, a lo menos durante el mismo periodo de vida útil del producto.

5.6. Envases en que se realiza el estudio

Los estudios se deben desarrollar en los mismos envases en los cuales se comercializará el producto. Para productos cuya presentación comercial sean de gran tamaño, podrá realizarse en un envase del mismo material pero de menor capacidad, siempre y cuando tenga características geométricas similares y mismo sistema de cierre al que se comercializara.

En el caso de productos que se comercializan en varias presentaciones con envases de un mismo material, el estudio de estabilidad se realizará como mínimo, en el envase de menor tamaño ya que éste es el que presenta las condiciones más desfavorables en cuanto a la relación superficie del envase en contacto con el producto.

Si existen dos o más envases de diferente material se deben realizar estudios en cada material de envase, salvo que se entreguen pruebas técnicas del material de envase que represente mayor riesgo de deterioro del producto, en cuyo caso el estudio debe ser realizado sobre este último.

5.7 Informe del estudio de estabilidad.

Debe contener:

- 5.7.1 Título.
- 5.7.2 Nombre del producto (o código identificador, en etapa de Desarrollo).
- 5.7.3 Nombre de la instalación o laboratorio que realizó el estudio
- 5.7.4 Nombre del laboratorio que elaboró los lotes
- 5.7.5 Nombre y firma del profesional responsable
- 5.7.6 Condiciones generales del estudio. (Fecha de fabricación, tipo / tamaño, envase primario, tipo de estudio y tiempo de estudio, número de lote, condiciones de almacenamiento, duración del estudio).

Ejemplo:

N° Serie/ Lote	Fecha de Fabricación	Tipo / Tamaño	Envase Primario	Tipo de Estudio		Tiempo de Estudio
AA5010 7	01/10/2007	Lote representativo/ 30 L	PET	Acelerado	40° ± 2°C / 75% ± 5% HR	6 meses
				Largo plazo	25° ± 2°C / 60% ± 5% HR	36 meses
AB0020 7	15/10/2007	Industrial/ 300 L	PET	Acelerado	40° ± 2°C / 75% ± 5% HR	6 meses
				Largo plazo	25° ± 2°C / 60% ± 5% HR	36 meses
AB0030 7	20/11/2007	Industrial/ 300 L	PET	Acelerado	40° ± 2°C / 75% ± 5% HR	6 meses
				Largo plazo	25° ± 2°C / 60% ± 5% HR	36 meses

- 5.7.7 Composición cualitativa y cuantitativa completa del producto.
- 5.7.8 Justificación del analito elegido como trazador de análisis, si aplica.
- 5.7.9 Tipo de material y especificaciones del envase primario utilizado, incluyendo el sistema de cierre.
- 5.7.10 Tabla de datos de concentración versus tiempo.
- 5.7.11 Especificaciones, métodos analíticos y estándares analíticos utilizados en todos los ensayos. Podrán ser solicitados los documentos que acrediten el origen de los estándares utilizados.
- 5.7.12 De acuerdo a las referencias bibliográficas que respalden la metodología propuesta, podrá ser requerida la validación de la misma.
- 5.7.13 Cálculos matemáticos, análisis estadístico y gráficos realizados para determinar el periodo de validez.
- 5.7.14 Conclusiones del estudio, indicando claramente el periodo de validez y las condiciones de almacenamiento propuestas, rubricado por el profesional actuante.
- 5.7.15 Los registros instrumentales de los diferentes análisis no son parte del informe pero pueden ser exigidos por la autoridad competente. Éstos deben ser realizados en equipos que registren la fecha de realización de los mismos. Los registros instrumentales, de control de condiciones ambientales de almacenamiento y registros de fabricación de los lotes de productos objeto del estudio, deben existir como respaldo del estudio.

6. **ANEXOS**

- 6.1. Anexo 1. ORIENTACIÓN EN PARÁMETROS A EVALUAR EN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

7. **REFERENCIAS**

- 7.1. MERCOSUR/GMC/Res.Nº 53/96 (emitido por el grupo Mercosur de Salud Pública. Es el documento vigente en el Mercosur para la Salud Humana)
- 7.2. EMEA/CVMP/846/99 (emitido por el Comité de productos medicinales veterinarios de la UE)
- 7.3. Stability Testing of New Veterinary Drug Substances and Medical Products
- 7.4. Recommends for Implementation at step 7 of the VICH Steering Committee
- 7.5. Informes de estabilidad presentados por los distintos países en el CAMEVET
- 7.6. Documento de estabilidad de Brasil

7.7. Organización Mundial de la salud, publicado en las guías “estudios de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos y producto terminado” Informe técnico N 953.

8. AUTORES:

Empresas Veterinarias Asociadas a FENALCO y APROVET – Colombia.

Dirección de Laboratorios Veterinarios DILAVE

Empresas de Argentina, Brasil, México y Uruguay

SENASICA – SAGARPA.

Instituto Colombiano Agropecuario – ICA

Grupo de revisión 2019:

Argentina (Sector oficial: SENASA – Sector privado: CAPROVE – CLAMEVET)

Brasil (Sector privado: ALANAC – SINDAN)

Chile (Sector oficial: SAG – Sector privado: ANVET)

Colombia (Sector privado: APROVET – FENALCO)

Costa Rica (Sector privado: CIA)

Guatemala (Sector oficial: MAGA – Sector privado: ASOVET – CIG)

México (Sector oficial: SENASICA/SAGARPA – Sector privado: ANALAV – INFARVET)

Nicaragua (Sector privado: CADIN)

Panamá (Sector oficial: MIDA)

Paraguay (Sector privado: CAPALVE)

Uruguay (Sector oficial: MGAP/DILAVE – Sector privado: CEV)

ORIENTACIÓN EN PARÁMETROS A EVALUAR EN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

A continuación se enumera un listado de parámetros posibles a evaluar en los estudios de estabilidad en función de la forma farmacéutica del medicamento veterinario. Este listado tiene carácter de sugerencia u orientación para el protocolo de estabilidad pero no es excluyente ni mandatorio. Las empresas deberán elegir en función de su conocimiento del producto y experiencia profesional los parámetros más adecuados de seguimiento para demostrar la estabilidad de la formulación que se presenta a registro.

Los parámetros microbiológicos, para todas las formas farmacéuticas, cuando corresponda determinarlos, podrán ser evaluados en el tiempo inicial y final del estudio.

En caso de que sea necesario determinar si un producto es fotoestable habrá que diseñar un estudio específico. Este estudio podrá evitarse cuando se demuestre que el envase protege al producto de los efectos deletéreos de la luz.

- **Tabletas, tabletas recubiertas y grageas:**
 - concentración de principio activo por unidad,
 - características organolépticas,
 - friabilidad,
 - desintegración,
 - disolución
 - humedad (cuando proceda).

- **Cápsulas:**
 - concentración de principio activo por unidad,
 - características organolépticas del contenido y de la cápsula,
 - disolución
 - humedad (cuando proceda).

- **Emulsiones:**
 - concentración de principio activo,
 - características organolépticas.
 - Cuando proceda:
 - viscosidad,
 - límites microbianos,
 - prueba de eficacia de conservadores (para presentaciones multidosis) y/o valoración de los mismos, esterilidad.

- **Soluciones y suspensiones:**
 - concentración de principio activo,
 - características organolépticas,
 - pH (si son de base acuosa).
 - Cuando proceda:
 - resuspendibilidad (en suspensiones),
 - límites microbianos (si son de base acuosa u oleosa),
 - prueba de eficacia de los conservadores (en caso de presentaciones multidosis) y/o valoración de los mismos,
 - esterilidad.

- **Polvos para solución/suspensión para uso oral:**

EST001 – Estabilidad de medicamentos veterinarios
ANEXO 1

- concentración de principio activo,
- características organolépticas,
- humedad.
- Cuando proceda:
 - límites microbianos.
- Al reconstituirlo según indicaciones en rótulos, los parámetros a examinar durante el período de conservación recomendado son:
 - concentración del principio activo,
 - características organolépticas
 - pH (para soluciones o suspensiones acuosas);
 - cuando proceda:
 - prueba de eficacia de los conservadores (para presentaciones multidosis) y/o valoración de los mismos.
- **Soluciones inyectables, polvos para solución/suspensión inyectable y polvos liofilizados:**
 - concentración de principio activo,
 - características organolépticas,
 - pH (para soluciones/suspensiones acuosas),
 - esterilidad.
 - Cuando proceda:
 - humedad (para polvos),
 - prueba de eficacia de conservadores (para presentaciones multidosis) y/o valoración de los mismos.
 - Si el producto es para reconstituir, se debe preparar de acuerdo a las instrucciones indicadas en rótulos y los parámetros a examinar durante el período de conservación recomendado son:
 - concentración del fármaco,
 - características organolépticas
 - pH (para soluciones o suspensiones acuosas).
- **Aerosoles y nebulizadores:**
 - concentración de principio activo
 - características organolépticas.
 - Relación propelente/concentrado. Contenido
 - Cuando proceda:
 - homogeneidad de dosis,
 - tamaño de partículas (para suspensiones).
 - límites microbianos.
- **Cremas, geles, pastas y ungüentos (pomadas):**
 - concentración de principio activo,
 - características organolépticas,
 - homogeneidad,
 - viscosidad.
 - Cuando proceda:
 - pH (para base acuosa),
 - límites microbianos,
 - prueba de eficacia de conservadores (presentación multidosis) y/o valoración de los mismos,
 - esterilidad.

EST001 – Estabilidad de medicamentos veterinarios
ANEXO 1

▪ **Supositorios y óvulos:**

- Concentración de principio activo por unidad,
- temperatura de fusión,
- características organolépticas.
- Cuando proceda:
 - test de disolución,
 - tiempo de licuefacción/fusión.



CAMEVET
Código: Cal-BPM 005
Aprobado
Septiembre 2019

**GUÍA PARA FABRICACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS DE TERAPIA CELULAR
AVANZADA**

Índice

Contenidos

1. INTRODUCCIÓN.....	2
2. OBJETIVOS.....	2
3. DEFINICIONES.....	3
4. CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS DE TERAPIA AVANZADA	3
5. INFRAESTRUCTURA FÍSICA	4
6. CLASIFICACIÓN DE LABORATORIO DEL DONADOR	5
7. ACONDICIONAMIENTO, ETIQUETADO Y TRANSPORTE DE MUESTRA BIOLÓGICA	6
8. DISPOSICIONES FINALES Y TRANSITORIAS	7
9. BIBLIOGRAFÍA.....	8

GUÍA PARA FABRICACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS DE TERAPIA CELULAR

AVANZADA

1. INTRODUCCIÓN

En la medicina veterinaria, el número de laboratorios comerciales que ofrecen terapias a base de células tronco mesenquimales y sus derivados de manera autóloga o alogénica, ha crecido considerablemente.

Para efectos de esta guía los productos originados de la manipulación de tales células y sus derivados serán denominados productos de terapia avanzada.

Estudios clínicos demuestran que la terapia celular presenta resultados eficaces y seguros en el tratamiento de enfermedades en animales, entre ellas la enfermedad renal crónica (Lee et al., 2017), secuelas neurológicas (Zhang et al., 2005; Marconi et al., 2013), lesión medular (Jung et al., 2009; Kim et al., 2016), displasia coxofemoral, osteoartritis (Diekman et al., 2013; Davatchi et al., 2016) y úlceras de córnea (Yao et al., 2012; Di et al., 2017).

Las células tronco, en estos casos, presentan función de inmunomediación, antiinflamatoria y de regeneración tisular.

Para garantizar la seguridad y la calidad de los productos de terapia avanzada proporcionados para uso terapéutico en animales, es necesario estipular requisitos técnico sanitarios mínimos para el funcionamiento de los laboratorios que manipulan células tronco.

2. OBJETIVOS

Esta guía tiene como objetivo presentar orientaciones técnicas para la fabricación y control de calidad de productos de terapia celular avanzada.

Para efectos de esta guía se entiende por productos de terapia avanzada los productos biológicos constituidos por células animales o sus derivados no químicamente definidos, con la finalidad de obtener propiedades terapéuticas, preventivas o de diagnóstico, por medio de su modo de acción principal de naturaleza metabólica, farmacológica y/o inmunológica, para uso autólogo o alogénico en animales, siempre que los tejidos/células:

I - hayan sido sometidos a manipulación mínima y actúen en función diferente de la desempeñada en el tejido del donador; o

II - hayan sido sometidos a manipulación extensa;

Las disposiciones de esta guía no se aplican a cualesquier tipos de células o tejidos que sean genéticamente manipulados.

3. DEFINICIONES

3.1 Acondicionamiento: proceso por el que las células, los productos de terapias avanzadas y/o las muestras biológicas son colocados en envases con el objetivo de transporte o almacenamiento, pretendiendo proteger el material, de las personas y del ambiente;

3.2 Muestras biológicas: sangre, células, fragmentos de tejidos, muestras, lavados, entre otros, provenientes de donadores o receptores y que serán destinados a la realización de exámenes de laboratorios o pruebas de control de calidad;

3.3 Células autólogas: son las recolectadas y administradas en el mismo animal: el donador y el receptor es el mismo individuo;

3.4 Células alogénicas: son las recolectadas de un animal donador y utilizadas en otro animal receptor de la misma especie: el animal donador y el receptor no son el mismo individuo;

3.5 Célula madre: es aquella que es capaz de dividirse indefinidamente y diferenciarse a distintos tipos de células especializadas, no sólo morfológicamente sino también de forma funcional.

3.6 Lote de producto de terapia avanzada: cantidad específica del producto final, oriundo de un único donador, que se destina a tener un carácter y calidad uniformes, dentro de límites específicos, producido de acuerdo con un protocolo de procesamiento único estandarizado por cada laboratorio.

3.7 Manipulación mínima: es el procesamiento de las células que no involucra cultivo celular;

3.8 Manipulación extensa: es el procesamiento de las células que involucra cultivo celular;

3.9 Uso autólogo: la implantación, trasplante, infusión o transferencia de células de vuelta al animal a partir del que las células han sido recuperadas;

4.0 Uso alogénico: la implantación, el trasplante, la infusión o la transferencia de células de un animal donador a otro animal receptor de la misma especie;

4. CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS DE TERAPIA AVANZADA

Los productos de terapia avanzada solamente pueden ser liberados para uso terapéutico después de observadas las determinaciones relativas a la selección del donador, con los protocolos y procedimiento de producción, a los controles de calidad del proceso productivo y del producto acabado a continuación estipulados:

I – Para procesos considerados mínimamente manipulados:

a) conteo del número total de células;

b) prueba de viabilidad celular;

c) pruebas microbiológicas para estudio de hongos y bacterias. Cuando sea comprobado que no es posible la realización de una o más pruebas descritas en el ítem I, las mismas pueden ser dispensadas.

II – Para procesos considerados extensa manipulación:

a) conteo del número total de células;

b) prueba de viabilidad celular;

C) inmunofenotipo apropiado para el producto de terapia celular y cuantificación de las poblaciones celulares presentes;

d) dosis de endotoxinas;

c) exámenes microbiológicos para estudio de hongos, bacterias y micoplasma.

f) prueba de cariotipo;

La prueba de cariotipado debe ser realizada si el proceso productivo exige un número de pasos mayor que 4;

g) análisis de confluencia:

El análisis de confluencia debe ser realizada previamente a cada paso y antes del congelamiento.

El certificado de liberación para cada lote de producto de terapia avanzada debe contener, además de lo que exige la legislación vigente aplicable, el código de identificación del donador.

5. INFRAESTRUCTURA FÍSICA

La infraestructura física del establecimiento que manipula productos de terapia avanzada debe ser constituida, por lo menos, con diferentes salas o ambientes para la realización de las siguientes actividades:

I – administrativas;

II – de recepción de material biológico;

III – de procesamiento de productos de terapias avanzadas;

III – de almacenamiento de productos de terapias avanzadas; y

V – de control de calidad.

La condición ISO 5 "en operación" debe ser mantenida en los alrededores inmediatos de las células y Productos de Terapias Avanzadas, así como de materiales y reactivos que entrar en contacto directo con las células y los Productos de Terapias Avanzadas, siempre que estén expuestos al medio ambiente o cuando la retirada de alícuotas o muestras para control de calidad o diagnóstico.

6. CLASIFICACIÓN DE LABORATORIO DEL DONADOR

6.1 Evaluación preliminar de donantes:

Las donaciones de células deben ser precedidas, obligatoriamente, de hemograma con resultado dentro de los estándares de la normalidad.

La realización de pruebas de selección de laboratorio no es obligatoria para uso autólogo, siempre que la terapia no provoque la potenciación de una enfermedad previamente existente.

Los exámenes de laboratorio deben ser realizados a cada donación de células, para uso autólogo o alogénico, independiente de los resultados de donaciones anteriores.

En el acto de la recolección del tejido biológico, deben ser recolectadas muestras de sangre o suero para la realización de exámenes de laboratorio para:

- La detección de las principales enfermedades infecciosas de cada especie donadora:

I – Especie Canina: moquillo, parvovirus y leishmaniosis;

II – Especie Felina: virus de la inmunodeficiencia felina (FIV), virus de la leucemia felina (FeLV), coronavirus, toxoplasmosis;

III – Especie Equina: Anemia Infecciosa Equina; y

Para las demás especies animales, el órgano regulador debe definir las pruebas a ser realizadas.

- La detección de las enfermedades endémicas en la región donde vive el donador;

Para trasplantes alogénicos, solamente animales con resultados conformes en las pruebas de

laboratorio anteriormente descritos pueden ser elegidos como donadores.

6.2 Requisitos para el procesamiento de muestras de donantes:

La realización de exámenes serológicos en pool de muestras de sangre de animales donadores no debe ser permitida.

Está permitido el empleo de pool de muestras de sangre de animales donadores para exámenes de estudio de ácido nucleicos (NAT), conforme la recomendación del fabricante del kit diagnóstico utilizado.

En el caso de la realización de las pruebas NAT en pool, el grupo de muestras que presenta resultado positivo debe ser desmembrado y sus muestras probadas individualmente para identificación de los agentes infecciosos en cuestión o desechados todos los materiales originados de esos donadores involucrados en el pool.

6.3 Son criterios de exclusión del candidato a la donación de células para uso alogénico o autólogo:

I - Resultados no conformes de las pruebas de selección de laboratorio;

II – presencia e historial de enfermedad neoplásica maligna; y

III – condición clínica que ponga en riesgo la salud del donador;

En el tratamiento alogénico, caso los resultados de las pruebas de laboratorio sean poco concluyente, se debe excluir el donador.

En el tratamiento autólogo, caso los resultados de las pruebas de laboratorio sean poco concluyente, se debe evaluar el riesgo beneficio de la aplicación.

7. ACONDICIONAMIENTO, ETIQUETADO Y TRANSPORTE DE MUESTRA BIOLÓGICA

El etiquetado de productos debe seguir lo que determina la legislación vigente aplicable además de contener:

I - identificación del donador;

II - en caso de trasplante autólogo, la información “Sólo para uso autólogo” y datos del receptor.

La identificación del donado debe necesariamente estar descrita en la etiqueta ya la información contenida en el Inciso II puede estar contenida en el prospecto o estuche - prospecto;

Para productos criopreservados, la fecha de fabricación debe ser considerada como el día del congelamiento.

Para productos utilizados “fresco”, la fecha de fabricación debe ser considerada como el día de la retirada de las células del cultivo y preparación para envío.

El establecimiento debe definir y validar las condiciones de temperatura de los materiales biológicos y muestras biológicas durante el transporte de forma que mantenga la integridad y estabilidad del material transportado.

8. DISPOSICIONES FINALES Y TRANSITORIAS

Cualquier documentación del Control de Calidad relativa a los registros de un lote, incluyendo la documentación del donador, debe ser mantenida durante un arranque después de la expiración del plazo de validez del lote.

Se deben cumplir las determinaciones aplicables de la legislación vigente relativa a las Buenas Prácticas de Fabricación.

9. BIBLIOGRAFÍA

10. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA**, RDC Nº 214, DE 7 DE FEVEREIRO DE 2018. (Publicada no DOU nº 36, de 22 de fevereiro de 2018).
11. **Caplan A.I., West M.D.**, 2017. Progressive Approval: A Proposal for a New Regulatory Pathway for Regenerative Medicine. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006487/pdf/sctm_20130180.pdf
- 12.
13. **Davatchi F., Sadeghi A.B., Mohyeddin M., Nikbin B.** Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis: 5 years follow-up of three patients. *Int. Journal Rheumatic Disease*, v. 19, n. 3, p. 219-25. 2016.
14. **Diekman B.O., Wu C.L., Louer C.R., Furman B.D., Huebner J.L., Kraus V.B., Olson S.A., Guilak F.** Intra-articular delivery of purified mesenchymal stem cells from C57BL/6 or MRL/MpJ superhealer mice prevents posttraumatic arthritis. *Cell Transplant*, v. 22, n. 8, p.1395-408. 2013.
15. **Di G., Du X., Qi X., Zhao X., Duan H., Li S., Xie L., Zhou Q.** Mesenchymal stem cells promote diabetic corneal epithelial wound healing through TSG-6–dependent stem cell activation and macrophage switch. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, v. 58, p. 4344-4354. 2017.
16. **European Medicines Agency - EMEA**, January 2007. GUIDELINE ON HUMAN CELL-BASED MEDICINAL PRODUCTS.
- 17.
18. **European Medicines Agency - EMEA**, May 2001. Manufacture and Quality control of human somatic cell therapy medicinal products.
- 19.
20. **Food and Drug Administration - FDA**, June 2015. Guidance for Industry Cell-Based Products for Animal Use. #218.
- 21.
22. **Fujita Y., Kawamoto A.**, 2015. Regenerative medicine legislation in Japan for fast provision of cell therapy products. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.279/abstract>
23. **Jung D-I., Ha J., Kang B-T., Kim J-W., Quan F-S., Lee J-H., Woo E-J., Park H-M.** A comparison of autologous and allogenic bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in canine spinal cord injury. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 285, p. 67–77, 2009.
24. **Kim Y., Lee S. H., Kim W. H., Kweon O-K.** Transplantation of adipose derived mesenchymal stem cells for acute thoracolumbar disc disease with no deep pain perception in dogs. *J. Vet. Sci.*, v.17(1), p. 123-126, 2016.
25. **Lee S-J., Ryu M-O, Seo M-S., Park S-B., Ahn J-O., Han S-M., Kang K-S., Bhang D-H., Youn H-Y.** Mesenchymal Stem Cells Contribute to Improvement of Renal Function in a Canine Kidney Injury Model. *In vivo*, v.31, p. 1115-1124, 2017.

26. **Marconi S, Bonaconsa M, Scambi I, Squintani GM, Rui W, Turano E.** Systemic treatment with adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorates clinical and pathological features in the amyotrophic lateral sclerosis murine model. *Neuroscience*, v. 43, p. 248-333, 2013.
27. **Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA,** DECRETO Nº 5.053, DE 22 DE ABRIL DE 2004.
- 28.
29. **Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA,** INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA Nº 11, DE 8 DE JUNHO DE 2005.
- 30.
31. **Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA,** INSTRUÇÃO NORMATIVA MAPA Nº 13, DE 3 DE OUTUBRO DE 2003.
- 32.
33. **Radrizzani M., Soncin S., Lo Cicero V., Andriolo G., Bolis S., Turchetto L.** 2016. Quality Control Assays for Clinical-Grade Human Mesenchymal Stromal Cells: Methods for ATMP Release. Chapter 19.
- 34.
35. **Therapeutic Goods Administration - TGA,** August 2016. Consultation: Regulation of autologous cell and tissue products and proposed consequential changes to the classification of biologicals.
- 36.
37. **Therapeutic Goods Administration - TGA,** March 2015. Australian Public Assessment Report for Remestemcel-L, *ex vivo* adult human mesenchymal stem cells. Prochymal.
- 38.
39. **Torre M. L. Lucarelli E., Guidi S., Ferrari M., Alessandri G., De Girolamo L., Pessina A., Ferrero I.** 2014. Ex-vivo expanded mesenchymal stromal cell minimal quality requirements for clinical application. <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/scd.2014.0299>
- 40.
41. **Yao L., Li Z-R., Su W-R., Li Y-P., Lin M-L.** Role of Mesenchymal Stem Cells on Cornea Wound Healing Induced by Acute Alkali Burn. *PLoS One*, 7(2), e30842. 2012.
42. **Zhang J., Li Y., Chen J., Cui Y., Lu M., Elias S.B.** Human bone marrow stromal cell treatment improves neuroglial functional recovery in EAE mice. *Exp Neurol*, v. 195, p. 16-26, 2005.