

# ESTABLECE REQUISITOS DEL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

## VISTOS

Ley N° 18.755, Orgánica del Servicio Agrícola y Ganadero; Decreto Supremo N° 25 de 2005, del Ministerio de Agricultura, que Aprueba Reglamento de Productos Farmacéuticos de Uso Exclusivamente Veterinario; Decreto Supremo N° 117 de 2014, que designa Director Nacional del SAG, renovado por Decreto N°31 de 2017, ambos del Ministerio de Agricultura; Resolución N° 1.600, de 2008, que fija normas sobre exención de toma de razón, de la Contraloría General de la República.

## CONSIDERANDO

1. Que los ensayos de seguridad y eficacia realizados durante la fase de investigación y desarrollo de un medicamento veterinario son realizados en un número reducido de animales y por un período de observación restringido.
2. Que la información obtenida de los estudios preclínicos y clínicos no siempre permite predecir lo que sucederá en la práctica clínica habitual, en cuanto a la aparición de efectos adversos poco frecuentes o de lento desarrollo; los cuales son más factibles de ser detectados una vez que los medicamentos veterinarios han sido introducidos en el mercado.
3. Que sólo es posible tener el conocimiento completo del comportamiento de los medicamentos veterinarios una vez que éstos se han registrado y se aplican en las condiciones reales de uso, que considera múltiples variables tales como animales de distintas razas y condición genética; diversas zonas geográficas, dietas y sistemas productivos; prevalencia de enfermedades y patologías concomitantes; uso de manera distinta a lo aprobado o extra etiqueta; interacciones con otros medicamentos, alimentos y productos químicos, entre otros.
4. Que es necesario evaluar permanentemente la relación beneficio/riesgo y el perfil de seguridad/eficacia de los medicamentos veterinarios, posterior al otorgamiento del registro y durante la fase de comercialización.
5. Que corresponde al Servicio Agrícola y Ganadero implementar y gestionar un Sistema Nacional de Farmacovigilancia, con el objeto de conocer, identificar, cuantificar, evaluar y prevenir los efectos adversos derivados del uso de los productos farmacéuticos.
6. Que los requisitos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia serán establecidos por el Servicio mediante resolución fundada.

## RESUELVO

**1. ESTABLÉCESE** los siguientes requisitos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia:

**1.1. Definiciones:** para los efectos de la presente Resolución, se entenderá por:

- a) Autoridad competente (AC): autoridad que tiene competencia en el ámbito de la Farmacovigilancia, que para el caso de los medicamentos veterinarios corresponderá al Servicio Agrícola y Ganadero (SAG)
- b) Causalidad: es el resultado del análisis individual de la imputabilidad y de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición del efecto adverso.
- c) Efecto adverso (EA): cualquier efecto no deseado y no intencionado que puede ocurrir luego de la administración de un medicamento veterinario. Se incluye en la definición los efectos nocivos relacionados con la seguridad del animal (reacción adversa), así como falta de eficacia, período de resguardo

insuficiente, efectos en el ser humano que fue expuesto al medicamento veterinario, transmisión de agentes infecciosos y efectos en el medio ambiente (especies distintas a las de destino, flora y fauna).

- d) Efecto adverso esperado: aquel efecto adverso conocido hasta la fecha y que por lo tanto su naturaleza, gravedad o consecuencias se encuentra descrito en el rotulado de los medicamentos veterinarios y en el Resumen de las Características del Producto.
- e) Efecto 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 ni en el Resumen de las Características del Producto.
- f) Farmacovigilancia (FV): conjunto de actividades encaminadas a conocer, identificar, cuantificar, evaluar y prevenir los efectos adversos derivados del uso de los productos farmacéuticos. La Farmacovigilancia está orientada a la toma de decisiones que permitan mantener medicamentos veterinarios en el mercado, con una relación beneficio/riesgo adecuada.
- g) Informe Periódico de Seguridad (IPS): informe de los efectos adversos que han sido notificados al titular de la comercialización durante un período específico y predefinido, el cual es enviado periódicamente a la autoridad competente con la finalidad de proporcionar una actualización de los datos de seguridad y eficacia del medicamento veterinario a nivel mundial.
- h) Notificación: comunicación de la sospecha de un efecto adverso mediante el uso de los formularios especiales, correo postal, teléfono o vía electrónica; procurando mantener la confidencialidad de los datos.
- i) Notificación válida: aquella notificación en la cual se confirma la identidad del notificante y contiene los datos mínimos imprescindibles.
- j) Profesional responsable de Farmacovigilancia (PRFV): es el profesional responsable por parte del titular de la comercialización, de llevar a cabo todas las actividades en materia de Farmacovigilancia que establece la presente Resolución y es el interlocutor válido con la autoridad competente.
- k) Reacción adversa (RA): cualquier efecto nocivo no deseado y no intencionado que puede ocurrir luego de la administración de un medicamento veterinario, relacionado con la seguridad del animal.
- l) Reacción adversa grave: reacción adversa que ocasione la muerte del animal (incluyendo la eutanasia), pueda poner en peligro su vida, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento u ocasione aborto, infertilidad o síntomas permanentes o prolongados en los animales a los cuales se les administró el medicamento veterinario. Para el caso de los animales productivos (manejados y tratados como un grupo), sólo se considera grave cuando ocasione un aumento en la tasa de mortalidad basal, aborto o infertilidad basal para un grupo determinado de animales.
- m) Relación beneficio/riesgo: relación entre el beneficio esperado y el riesgo documentado o esperado (para la sanidad animal o la salud pública) que puede derivarse de la administración de un medicamento veterinario.
- n) Resumen de las Características del Producto (RCP): ficha técnica estandarizada, que recoge la información científica esencial de un medicamento veterinario, para su difusión y que ha sido aprobada por el SAG.
- o) Señal: información proveniente de una o múltiples fuentes (incluyendo la notificación de EA y ensayos clínicos) que sugiere una nueva posible relación causal, previamente desconocida o insuficientemente documentada, o nuevos aspectos de una asociación ya conocida, entre un medicamento veterinario y un

efecto adverso, que se considera lo suficientemente probable como para justificar su vigilancia.

- p) Sospecha de Efecto Adverso: cualquier efecto no deseado y no intencionado que se presenta luego de la administración de un medicamento veterinario y que puede o no estar relacionado con el producto.
- q) Titular de comercialización (TC): persona natural o jurídica, domiciliada en Chile, autorizada para realizar la comercialización primaria de un medicamento veterinario.
- r) Terminología VeDDRA (Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs): lista estándar de términos clínicos que se utilizan para denominar los efectos adversos en animales o seres humanos después de la exposición al medicamento veterinario.

## **1.2. De la notificación de la sospecha de los efectos adversos**

### **1.2.1. Particulares, ganaderos o propietarios de los animales:**

- a) Podrán realizar la notificación de los EA, aun cuando no están obligados ni tienen un formulario específico.
- b) Si sospechan de un EA podrán comunicarlo por cualquier vía al TC del medicamento sospechoso, a un médico veterinario, al director técnico del establecimiento de expendio donde adquirió el producto o directamente al SAG.

### **1.2.2. Médicos veterinarios:**

- a) Los médicos veterinarios deberán notificar toda sospecha de EA de la que tengan conocimiento en su práctica clínica habitual, al observar un conjunto de signos o síntomas que le hagan sospechar de una posible asociación con la administración de un medicamento veterinario.
- b) Adicionalmente, deberán 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.
- c) Independiente de la fuente de obtención de la información, los médicos veterinarios deberán notificar utilizando el formulario verde de notificación (FN), el cual deberá ser enviado al TC del medicamento veterinario sospechoso o directamente al SAG.
- d) Cuando un EA se presente en más de una especie animal, se deberá notificar en forma independiente para cada especie, pero se deberá indicar que ambas notificaciones se encuentran relacionadas. Lo mismo aplica cuando el EA se presenta en un animal y en el ser humano.
- e) Cuando un EA se presente en un animal no tratado que fue expuesto a un animal tratado, aun cuando sean de especies distintas, se deberá presentar una sola notificación respecto del animal que presentó el EA. En este caso, se deberá indicar claramente cuál fue el animal que recibió el tratamiento con el medicamento veterinario. La información relativa a la vía de administración deberá 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)
- f) Cuando el EA se presente en la descendencia, se deberá notificar de la siguiente manera:
  - Aborto espontáneo o muerte fetal: la notificación deberá considerar únicamente a la madre.
  - Si el EA se presenta sólo a la progenie (ejemplo malformaciones) mientras que el progenitor no se ve afectado, la notificación deberá considerar únicamente a la descendencia. Se deberá informar el número de descendientes en la camada que se vio afectado y el número de los animales adultos tratados, para conocer qué proporción del rebaño fue afectado. 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 deberá ser única y deberá considerar tanto a la madre como a la progenie. Los detalles del animal deberán ser los de la madre, el número de animales tratados corresponde a uno (1) y los signos clínicos reportados deberán considerar a la madre y a la progenie
- g) Para proceder a la notificación, la sospecha deberá cumplir los 4 siguientes requisitos mínimos:
- Notificante identificado: nombre, iniciales o 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)
  - Identificación de al menos 1 medicamento veterinario sospechoso de haber causado el EA (como por ejemplo: nombre del producto, N° Reg. SAG, TC, N° de serie, entre otros).
  - Descripción del EA
- h) Se deberá hacer el mayor esfuerzo para obtener información completa y necesaria para que la notificación sea válida.
- i) En el caso de notificaciones incompletas, principalmente cuando se trate de EA graves o inesperados o reacciones en seres humanos, se deberá realizar un seguimiento para obtener información adicional a partir del notificante inicial o de otros documentos o fuente disponibles (resultado análisis de laboratorio, prescripción, necropsias, etc.)
- j) Adicionalmente, los médicos veterinarios tendrán las siguientes obligaciones:
- Respetar la veracidad de los datos recibidos al momento de registrar los EA.
  - Proteger la confidencialidad de los registros que puedan identificar personas, respetando la privacidad.
  - Respetar los plazos para la notificación de EA.
  - 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 al SAG.
  - Colaborar con el SAG proporcionando 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.

#### 1.2.3. Directores técnicos de los establecimientos de expendio (DTEE)

- a) Deberán 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 (FN), el cual deberá ser enviado al TC del medicamento veterinario sospechoso o directamente al SAG.
- b) Para proceder a la notificación, la sospecha deberá cumplir los 4 requisitos mínimos detallados en el punto 1.2.2.g)

#### 1.2.4. Titulares de la comercialización (establecimientos importadores y laboratorios de producción nacional)

- a) Cuando el TC reciba una sospecha de EA, deberá verificar los antecedentes y de ser necesario deberá ponerse en contacto con el notificante para recabar mayores antecedentes o completar la información. Adicionalmente, deberá contactar al médico veterinario 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.

b) La notificación se deberá realizar en forma individual o agrupada, según se trate de EA expeditivos o no expeditivos, respectivamente.

**b.1. Notificación individual**

- Los TC que reciban información relativa a sospechas de EA, deberán notificar al SAG mediante el formulario amarillo de notificación (FNTC) dentro de un plazo máximo de 15 días hábiles, en los siguientes casos:
  - Sospecha de RA grave en animales (tanto esperadas como inesperadas), ocurridas en Chile.
  - Sospecha de EA en seres humanos expuestas al medicamento veterinario ocurridas en Chile.
  - Sospecha de RA graves inesperadas, ocurridas en terceros países.
  - Sospecha de EA en seres humanos y la posible transmisión de agentes infecciosos, ocurridas en terceros países.
- Se deberá considerar la sospecha de EA tras la administración de acuerdo al uso aprobado y al uso extra etiqueta
- El formulario amarillo de notificación (FNTC) deberá ser llenado en su totalidad y será enviado en formato digital al SAG.
- En los casos que no exista información disponible, se indicará "Desconocido" o "No aplica" en los ítems correspondientes.
- Cuando se trate de una sospecha de RA grave en animales (tanto esperadas como inesperadas), ocurridas en Chile y al mismo tiempo se presente una queja de calidad del producto, la notificación se deberá realizar en un plazo máximo de 72 horas.

**b.2. Notificación agrupada**

- Los EA no incluidos en el punto anterior, se considerarán "No expeditivos" y no será obligatorio reportarlos individualmente, sino que deberán ser reportados al SAG a través del Informe Periódico de Seguridad (IPS).
- El IPS tendrá como objetivo proporcionar una actualización de los datos de seguridad y eficacia del medicamento veterinario a nivel mundial.
- El TC deberá recopilar, analizar y evaluar la información de seguridad, para definir si se deberá realizar estudios adicionales o introducir cambios al RCP o rotulado vigente.

c) Adicionalmente, los TC tendrán las siguientes obligaciones:

- Conservar registros detallados de todos los EA que les hayan sido notificados
- Contar de manera permanente con un PRFV.
- No podrá comunicar a los clientes datos sobre FV sin haberlo realizado previa o simultáneamente al SAG.
- 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 del SAG. El texto del comunicado debe ser previamente acordado con el SAG.
- Comunicar inmediatamente al SAG las restricciones urgentes adoptadas por razones de FV y presentar la modificación del registro correspondiente antes de 15 días hábiles.

### **1.3. Del Informe Periódico de Seguridad**

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

b) Inicio del IPS

- A partir de la fecha de obtención del registro en Chile o la Fecha Internacional del registro, según corresponda.

- Para efectos administrativos, se considerará el último día del mes correspondiente.
- c) Frecuencia de envío del IPS
  - 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.
  - Se definirá caso a caso si la frecuencia deberá 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.
- d) Ciclo del IPS
  - Deberá iniciarse al día siguiente del PBD del IPS anterior. No deberá haber ningún día sin estar cubierto por el IPS y se deberá evitar la superposición de datos.
- e) Fecha de envío
  - Hasta 60 días posteriores a la PBD
- f) Formato, idioma y terminología del IPS
  - Deberá presentarse en formato digital, en español o inglés
  - Se deberá utilizar la terminología VeDDRA
- g) Alcance del IPS
  - Deberá cubrir todas las especies, indicaciones y presentaciones autorizadas, ya sea inicialmente registradas o agregadas en modificaciones posteriores.
  - Deberá incluir los EA notificados en Chile y en terceros países.
- h) El IPS deberá contener la siguiente información:
  - i. Datos del medicamento veterinario
    - Nombre genérico y comercial
    - Forma farmacéutica
    - N° Registro SAG
    - Fecha de obtención del Registro SAG
    - 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
  - ii. Nombre y dirección del TC
  - iii. 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.
  - iv. Resumen de las Características del Producto (RCP), última versión aprobada por el SAG
  - v. Estimación de la exposición
    - Volúmenes de venta: para el período informado, tanto en Chile como en terceros países, expresados como:
      - Vacunas: N° de dosis
      - Líquidos: litros
      - Polvos: kilogramos
      - Comprimidos: N° de comprimidos
      - Collares: N° de collares
      - Pasta: kilogramos
      - Pipetas: N° de pipetas
    - Estimación del N° de animales tratados: independiente de la presentación de EA. En algunos casos el N° de animales

tratados (para cada especie de destino autorizada) será equivalente al N° de dosis vendidas, pero en otros casos se deberá 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
Conejo	1,5

- vi. Incidencia de los EA
  - Porcentaje de incidencia general para los EA espontáneos (A, B, O incluyendo O1) tras el uso indicado y extra etiqueta, para todas las especies de destino autorizadas. Deberá excluirse los EA detectados en los estudios de seguridad post registro.
  - Porcentaje de incidencia por falta de eficacia, tras el uso recomendado.
  - Proporción de animales que presentan EA: en general y para cada especie de destino autorizada.
    - 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 deberá presentar el cálculo de incidencia por cada país informado
- vii. 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), en base a la categorización VeDDRA del nivel de órganos o termino preferente
  - EA reportados en animales (incluyendo falta de eficacia y por uso extra etiqueta)
  - 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 deberá ser soportado en tablas que resuman los principales resultados.
- viii. Reportes no espontáneos
  - 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.
- ix. 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.
- x. Evaluación general de seguridad
- Resumen de todos los EA incluidos en el reporte.
  - Análisis científico de los datos presentados y una evaluación crítica 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 deberá indicar si:
    - La información de seguridad permanece en línea con la experiencia acumulada a la fecha y el RCP vigente.
    - Hay nuevos datos de seguridad y eficacia que aconsejen iniciar estudios post registro, introducir cambios al RCP y rotulado.
    - Especificar cualquier acción recomendada y su justificación.
- xi. Información importante recibida tras el PBD
- Resumen de todos los EA incluidos en el reporte.
  - Cualquier información que se reciba posterior al PBD, deberá ser incluida cuando esta sea relevante y pueda modificar la evaluación general informada en el punto anterior
- xii. Listado de casos
- Deberá incluir un listado de todos los EA ocurridos a nivel mundial y notificado espontáneamente al TC o a la AC.
  - Se deberá 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 deberá incluir:
    - Fecha tratamiento/vacunación
    - Indicación de uso
    - Uso extraetiqueta
    - Fecha del EA
    - N° 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 (utilizando la terminología VeDDRA)
    - Evaluación de causalidad asignada
  - Para los EA en humanos, se deberá 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
- i) IPS abreviado
- Se presentará cuando el medicamento veterinario no se ha comercializado en ningún país del mundo y no se han reportado EA en ningún estudio adicional (ensayos clínicos y estudios post registro)
  - El contenido deberá incluir: nombre genérico y comercial, forma farmacéutica, N° Registro SAG, fecha de obtención del Registro SAG, 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

#### **1.4. Del Análisis de Causalidad**

- a) Independiente de la fuente de notificación del EA, el TC deberá 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, deberán ser incluidas en el formulario amarillo de notificación (FNTC) o IPS, según se trate de un EA expeditivo o no expeditivo, respectivamente.
- b) El análisis de causalidad se referirá a un análisis individual para una notificación dada y no pretenderá estudiar el potencial de riesgo del medicamento de forma global o la importancia del riesgo inducido por el medicamento en la población.
- c) Para determinar la causalidad, se deberá considerar los siguientes factores:
  - Existencia de una asociación temporal (incluyendo sin exposición y re exposición) o asociación en los sitios anatómicos tratados y afectados,
  - Explicación farmacológica o inmunológica, niveles sanguíneos o conocimiento previo del principio activo,
  - Presencia de características clínicas o fenómenos patológicos,
  - Exclusión de otras posibles causas,
  - Datos completos y confiables del caso reportado, y
  - Medición cuantitativa del grado de contribución del medicamento veterinario al desarrollo del EA (relación dosis-efecto)
- d) El análisis de causas se realizará 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.
- e) El análisis de causalidad realizado por el TC deberá ser evaluado y aprobado por el SAG

#### **1.5. De la Detección de señales**

- a) Si el resultado del análisis de causalidad determina 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, el SAG podrá instaurar acciones correctivas tendientes a mejorar la relación beneficio/riesgo del medicamento veterinario.

- b) Cuando se sospeche la aparición de una señal, ya sea por parte del TC o del SAG, deberá evaluarse la relación causal y todos los EA que pudiesen ser relevantes.
- c) La revisión regular y análisis de los EA por parte del TC y del SAG podrá ayudar a detectar señales potenciales, tales como:
  - Incremento de EA en un corto período de tiempo
  - Aumento de la frecuencia de signos clínicos (veDDRA) concretos
  - Cuando se destaca un nuevo signo clínico
  - Sospecha de impacto en la salud pública o sanidad animal
- d) Cuando el SAG detecte las siguientes situaciones, deberá iniciarse una investigación por parte del TC:
  - EA que alcanza una incidencia superior a la basal (por ejemplo 1:10.000)
  - 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
  - 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.
  - Sospecha que los períodos de resguardo no son suficientes para garantizar un residuo inferior al Límite Máximo de Residuos (LMR)
- e) Cuando el SAG detecte que una señal podría afectar el balance beneficio/riesgo, deberá esta situación al TC
- f) La evaluación del balance beneficio/riesgo podrá modificarse mediante las siguientes acciones:
  - Aumentar el beneficio: incluyendo más información para el mejor uso del medicamento
  - Reducir el riesgo: contraindicando el uso en determinadas circunstancias, modificando la posología, agregando precauciones especiales de uso, entre otras medidas.
- g) La evaluación del balance beneficio/riesgo podrá modificarse mediante las siguientes acciones:
- h) Las medidas regulatorias adoptadas por el SAG podrán ser las siguientes:
  - Inclusión de contraindicaciones, advertencias o precauciones de uso en el rotulado y RCP
  - Cambio en las condiciones de uso autorizadas (indicaciones de uso, dosis, ritmo horario, especies de destino, períodos de resguardo, entre otras).
  - Suspensión temporal del registro del medicamento veterinario, hasta que los problemas de seguridad/eficacia se hayan resuelto.
  - Solicitud de realización de estudios post-registro por parte del TC
  - Incremento en la frecuencia de envío del IPS
  - Cancelación del registro del medicamento veterinario
  - Otras, según corresponda

#### **1.6. De la comunicación**

- a) El objetivo de la comunicación será mantener informados a los médicos veterinarios, DTEE (mayoristas y minoristas), ganaderos, dueños de los animales y público en general, sobre cualquier cambio significativo en la información del medicamento veterinario (RCP y rotulado gráfico), suspensión o cancelación de los registro por motivos de FV, además sobre cualquiera sospecha o preocupación confirmada que requiera ser vigilada.
- b) La comunicación deberá considerar los siguientes lineamientos:

- Se deberá entregar el mensaje correcto, al grupo objetivo correcto y en el momento oportuno
  - Se deberá utilizar la terminología apropiada, teniendo en cuenta los diferentes grupos objetivos
  - La comunicación se deberá describir en forma clara, concisa y objetiva y no deberá contener información comercial o promocional
  - Se deberá definir un punto de contacto, que permita recibir requerimientos de información adicional
  - La comunicación no deberá realizarse antes de haberse adoptado una medida regulatoria, salvo que se trate de una restricción urgente por razones de seguridad.
- c) La comunicación podrá ser realizada tanto por el TC como por el SAG, previa coordinación y acuerdo de las partes respecto del contenido de la información, plan comunicacional, grupo objetivo y plazos de ejecución.
- d) La comunicación se podrá realizar utilizando diferentes plataformas, tales como:
- Sitio web institucional del SAG
  - Sitios web de los TC
  - Comunicados de prensa
  - Boletines anuales de FV preparados por el SAG y publicados en el sitio web
  - Otros medios digitales
- e) Por regla general, la nueva información relevante o emergente deberá ser comunicada primero a los médicos veterinarios que al resto de los grupos objetivos, de tal forma que estén mejor preparados, puedan resolver las dudas de los ganaderos, propietarios o público general y puedan adaptar sus prácticas clínicas. Esta comunicación se conocerá como "Comunicación Directa con los Médicos Veterinarios" (CDMV)
- f) Las CDMV no serán respuestas a los requerimientos de los médicos veterinarios, ni se entenderán como material educativo para las actividades rutinarias de minimización del riesgo.
- g) 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.
- h) Una CDMV deberá 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:
- Suspensión, retiro o cancelación de un registro por razones de seguridad.
  - 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, pudiendo ocasionar potenciales efectos nocivos en los animales.
- i) Otras situaciones en las cuales se deberá considerar emitir una CDMV serán
- Nuevas advertencias 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 deberá incentivar un monitoreo cercano del riesgo en cuestión; como también incentivar el reporte, y entregar información respecto de cómo minimizar este riesgo.

- j) El SAG podrá 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.

### **1.7. De la Descripción detallada del Sistema de Farmacovigilancia implementado por el TC**

- a) Los TC deberán disponer de un sistema adecuado y documentado de FV y de la infraestructura necesaria para recoger y notificar los EA ocurridos en cualquier país del mundo; con el fin de asegurar que sus medicamentos están convenientemente supervisados y que, cuando sea preciso, se adoptan las medidas correctivas necesarias.
- b) Los TC deberán contar con un profesional responsable de farmacovigilancia (PRFV), de profesión químico farmacéutico, médico veterinario u otra profesión afín, el cual deberá ser informado al SAG para su aprobación, quien 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 al SAG
  - 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 del SAG.
  - Facilitar al SAG 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
  - Capacitar al personal de la empresa en temas relacionados con FV.
  - Planificar estudios post registro, para identificar y estudiar posibles problemas de seguridad.
- c) Será 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.
- d) El PRFV deberá estar convenientemente calificado y contar con experiencia acreditada en todos los aspectos de FV, para poder llevar a cabo sus responsabilidades. En caso de ausencia del PRFV se deberá disponer de un reemplazante igualmente calificado.
- e) Se podrá transferir algunas o todas las tareas del PRFV a una persona u organización contratada, pero la responsabilidad recaerá siempre en el TC.
- f) El TC deberá proporcionar al SAG 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.
- g) El contenido del Sistema de Farmacovigilancia deberá ser el siguiente:
- i. Información sobre el PRFV
- Nombre , profesión y datos de contacto
  - Resumen del Curriculum vitae, con especial hincapié 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
- ii. Organización del sistema de FV
- Descripción de 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
  - Identificación de la ubicación donde se realizan las actividades de FV y la localización de la base de datos
- iii. 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
- iv. Bases de datos
- Lista de las principales bases de datos disponibles, descripción funcional y estado de validación de las mismas
- v. Subcontratos en el ámbito de FV
- Descripción de los contratos y definición de tareas y responsabilidades
- vi. Capacitación
- Breve descripción del sistema de capacitación, documentación y registro
- vii. Documentación
- Breve descripción de la ubicación de los archivos de los documentos de FV
- viii. Sistema de gestión de calidad
- Breve descripción del sistema implementado
  - Auditorías internas de calidad
- ix. Documentación de apoyo

**2.** Lo dispuesto en la presente Resolución comenzará a regir 90 días corridos con posterioridad a su publicación en el Diario Oficial

ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE