

Julio 2013  
Revisión:

# EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS VETERINARIOS EN LA ESPECIE DE DESTINO



Guía n° 5 - G.F.

## AUTORES

Participaron en la confección de la guía los representantes de las siguientes instituciones que forman parte del grupo *ad hoc* de Fármacos Veterinarios de la Fundación Prosaia:

### Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA):

- **Dra. Laura C. Sbordi** (Supervisora Técnica de la Dirección de Productos Veterinarios y Alimentos para Animales. Dirección Nacional de Agroquímicos, Productos Veterinarios y Alimentos – SENASA).
- **Dr. Carlos E. Alli** (Responsable de Calidad de la Coordinación de Residuos Químicos de la Dirección de Laboratorio Animal - Dirección General de Laboratorio y Control Técnico – SENASA).

### Universidad Nacional de La Plata (UNLP):

- **Dr. Jorge Errecalde** (Profesor Titular de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias y Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata. Académico, Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria).
- **Dr. Guillermo Mattioli** (Director del Laboratorio de Nutrición Mineral. Profesor Adjunto, Cátedra de Fisiología de la Facultad de Ciencias Veterinarias).
- **Dr. Sebastián Picco** (Investigador Adjunto-CONICET. Docente de la cátedra de fisiología y co-coordinador del curso de alimentación y nutrición animal. Facultad de Ciencias Veterinarias).

### Universidad Nacional del Litoral (UNL):

- **Dr. Enrique A. Formentini** (Profesor Adjunto de la Cátedra de Farmacología y Director del Laboratorio de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Litoral).

### Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires (UNCPBA):

- **Dr. Sergio F. Sánchez Bruni** (Profesor Asociado Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Bs. As. – Tandil. Investigador independiente del CONICET).

### Cámara Argentina de la Industria de Productos Veterinarios (CAPROVE):

- **Dr. Carlos Francia**
- **Dr. Juan Walter Ostermann**
- **Dr. Esteban Turic**
- **Dr. Alejandro Ham**

### Cámara de Laboratorios Argentinos Medicinales Veterinarios (CLAMEVET):

- **Dr. Juan Martín Etchegoyen**

Coordinación del grupo a cargo del Dr. Javier Pardo (Fundación PROSAIA)

## Tabla de contenidos

Prólogo .....	4
1. Introducción .....	6
1.1 Objetivo.....	6
1.2 Antecedentes .....	6
1.3. Alcance.....	6
2. Estudios de Margen de Seguridad.....	7
2.1. Estándares .....	8
2.2. Animales .....	8
2.3. Producto Farmacéutico Veterinario en Investigación y vía de administración.....	8
2.4. Dosis, frecuencia y duración de administración .....	9
2.5. Diseño del estudio .....	9
2.6. Variables .....	10
2.7. Examen físico y observaciones .....	11
2.8. Exámenes Clínicos de Laboratorio o Complementarios .....	12
2.9. Necropsia y exámenes histopatológicos.....	13
2.10. Análisis estadístico.....	14
2.11. Informes de los estudios.....	15
3. Diseño de Estudios Específicos de Seguridad .....	15
3.1. Estudios de seguridad en el sitio de inyección.....	16
3.2. Estudios de seguridad en el sitio de administración para productos tópicos de aplicación dérmica.....	16
3.3. Estudios de seguridad reproductiva .....	17
3.4. Estudios de seguridad en la glándula mamaria .....	18
4. Datos sobre la Seguridad en la Especie de Destino de Estudios de Campo .....	19
5. Análisis de Riesgo en la Evaluación de la Seguridad Animal .....	19
6. Glosario .....	20

## Prólogo

### ***PROSAIA: La Seguridad Alimentaria y la producción de medicamentos veterinarios.***

“Animales sanos, alimentos sanos, gente sana”.

La Argentina como productora de alimentos de calidad afronta entre otros desafíos el acecho de enfermedades infecciosas emergentes y re-emergentes que, debido a los cambios culturales ocurridos en el mundo en los últimos años, se hallan en continua expansión (BSE, Influenza Aviar, Nipah, West Nile Fever, Rift Valley Fever entre otras). Muchas de estas son zoonosis, lo que ha ocasionado cambios muy profundos en los sistemas de garantías exigidos por las autoridades sanitarias, entre las cuales la seguridad sanitaria de los alimentos es un requisito indispensable. Para alcanzar la seguridad alimentaria de los alimentos es necesario, entre otras condiciones, disponer de medicamentos veterinarios de seguridad y pureza probadas que garanticen, junto con su correcta aplicación, que los productos y subproductos obtenidos de los animales se conviertan en alimentos que no sean causantes de enfermedades por la presencia de contaminantes o agentes patógenos, en forma involuntaria -inocuidad- o deliberada -bioterrorismo- y contribuir así a preservar la salud y protección de los consumidores.

Para eso existen principios fundamentales que se deben tener en cuenta en la formulación de los insumos para los animales de abasto incluidos los alimentos y los medicamentos veterinarios. Estos principios incluyen el control de la fuente, la manipulación de los materiales utilizados y el diseño de un sistema de elaboración adecuado que contemple:

#### ***La normativa, recomendaciones y estándares nacionales e internacionales.***

Este es un aspecto primordial que deben cumplir todos los medicamentos veterinarios ya que, de no ser así, se corre el riesgo de que los productos y subproductos obtenidos de los animales tratados queden fuera de los mercados.

#### ***Las Buenas Prácticas de Manufactura.***

“Buenas Prácticas de Manufactura es aquella parte del aseguramiento de la calidad que garantiza que los productos sean consistentemente producidos y controlados de acuerdo a los estándares de calidad apropiados al uso al que están destinados y según lo requiera su autorización de comercialización.” WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products.

Por lo tanto, mantenerse y desarrollar un negocio competitivo como proveedores de alimentos dentro de este contexto presupone además cumplir con los requisitos implícitos y explícitos que los consumidores demandan. Entre esos requisitos los atributos de inocuidad involucran la aplicación de sistemas de aseguramiento de la calidad tales como Buenas Prácticas Agrícolas, Buenas Prácticas de Manufactura, HACCP, determinación de niveles o ausencia de residuos, de pesticidas, de antibióticos, garantía de que los medicamentos veterinarios utilizados en el control de las enfermedades de los animales cumplen con las normas internacionales.

Dentro de este marco de referencia y en cumplimiento de los objetivos de su creación, PROSAIA convocó a los principales referentes en la materia del organismo regulador SENASA, la Academia y las cámaras representativas a conformar un Grupo Ad-Hoc

para la Redacción y Actualización de Guías, Protocolos y Normativas para el Correcto Desarrollo de Medicamentos Veterinarios, como un aporte para la adecuación a los tiempos que vivimos.

A handwritten signature in black ink on a light pink background. The signature is stylized and appears to be 'CVG'.

Dr. Carlos Van Gelderen

A handwritten signature in black ink on a light pink background. The signature is cursive and appears to be 'A. Schudel'.

Dr. Alejandro Schudel

## **1. Introducción**

La presentación de datos sobre estudios de seguridad en el animal de destino (SAD) es un requisito indispensable para conocer el margen de seguridad de un nuevo producto veterinario a ser registrado. La armonización internacional de estándares para estudios de SAD facilitará la adecuación de los datos y minimizará la necesidad de realizar estudios separados para las autoridades regulatorias de los distintos países. Los estándares internacionales apropiados reducirán los costos de investigación y desarrollo al minimizar la repetición de estudios similares en cada región. También mejorará el bienestar animal, ya que se precisarán menos animales.

Naturalmente, las guías no pueden cubrir todas las posibilidades. Los principios generales incluidos en esta guía han sido desarrollados para colaborar en el diseño y conducción de estudios de SAD y para validar el monitoreo de potenciales eventos adversos en los estudios de campo. Para pautas más específicas o cuando se considere más adecuado un enfoque alternativo, se sugiere consultar a las autoridades regulatorias antes del comienzo del estudio.

### **1.1. Objetivo**

El objetivo de esta guía es dar recomendaciones sobre la evaluación de SAD para presentar un Producto Farmacéutico Veterinario en Investigación (PFVI) ante los entes regulatorios. Para esto se diseña un procedimiento apropiado para determinar la seguridad de un PFVI en el animal de destino, que incluye la identificación de los órganos de destino, cuando fuera posible, y la confirmación del margen de seguridad para el animal de destino según su índice terapéutico, utilizando la cantidad mínima de animales adecuados para los estudios.

### **1.2. Antecedentes**

Esta guía de SAD toma como referencia la guía VICH GL 43 (Target Animal Safety) - Pharmaceuticals VICH GL 43 (Target Animal Safety) – Pharmaceuticals. Estos protocolos han sido adaptados a las características de la realidad en los países miembros del CAMEVET y podrían ser útiles para otros países.

### **1.3. Alcance**

Esta guía abarca todo PFVI indicado para las siguientes especies: bovina, ovina, caprina, felina, canina, porcina, equina y aves. Las recomendaciones del documento pueden ser inapropiadas para la autorización de un uso menor de un producto o para el registro de un producto indicado para especies menores. La guía no brinda información para el diseño de estudios de SAD en otras especies, incluidos los animales acuáticos.

Esta guía intenta contribuir a la armonización internacional de métodos empleados para la evaluación de PFVI. El documento se presenta para ayudar a los laboratorios solicitantes a preparar y conducir estudios de SAD en condiciones de laboratorio y de campo. No todas las recomendaciones son necesarias para cada PFVI mientras que información complementaria

no incluida aquí puede ser importante para demostrar la seguridad del animal de destino en algunos casos.

## **2. Estudios de Margen de Seguridad**

El objetivo de los estudios de SAD es brindar información sobre la seguridad de un PFVI en la especie propuesta bajo las condiciones de uso propuestas. Este tipo de estudio, denominado de margen de seguridad, es indispensable para la aprobación de un PFVI. Durante el mismo cuando fuera posible, se deben identificar los efectos adversos asociados a la sobredosis y una duración extendida de la administración del PFVI. Los estudios de confirmación de la dosis y los estudios de campo para confirmar la eficacia del PFVI brindan información complementaria sobre la seguridad de la especie de destino. Dependiendo de las propiedades conocidas o presuntas del PFVI, puede ser necesario realizar pruebas toxicológicas adicionales o específicas.

El margen de seguridad puede documentarse si el estudio incluye tanto la dosis recomendada administrada para el período de tratamiento propuesto, como la sobredosis para un período más extenso. La elección de los niveles de dosis y sobredosis y la duración del tratamiento siempre deben estar justificadas por el laboratorio solicitante, teniendo en cuenta el uso propuesto del producto y las propiedades farmacológicas y toxicológicas conocidas del ingrediente farmacéutico activo (del inglés API). Cuando el uso o la formulación impliquen un riesgo alto de incurrir en sobredosis, se recomienda un estudio por separado o la inclusión de un nivel de dosis más elevado en el estudio de margen de seguridad del PFVI. Esto puede ser importante en los casos en que sea probable un error de cálculo o un mezclado defectuoso.

El diseño de la evaluación de SAD y la predicción de potenciales efectos adversos que pueden ocurrir en las especies de destino deben realizarse tomando como referencia datos provenientes de literatura publicada y los estudios pre-clínicos realizados en animales de laboratorio y de destino como farmacocinética, farmacodinamia y toxicología. La información específica para evaluar la seguridad de un PFVI depende de factores como el régimen de uso y dosis propuesto, el tipo de fármaco, consideraciones de fabricación y químicas, lo declarado en la etiqueta, la historia de uso previo de productos similares y especies, incluidas la categoría y la raza. Se deben realizar observaciones apropiadas, examen clínico (general y particular), pruebas de laboratorio (hemograma, química sanguínea, análisis de orina y de materia fecal, etc.) y eventualmente necropsia e histopatología según corresponda, para identificar posibles efectos adversos del PFVI.

Generalmente se solicitan estudios de margen de seguridad para sales o formulaciones nuevas de un PFVI. Las excepciones deben estar justificadas, por ejemplo, cuando se conozca la toxicología y el perfil de seguridad del animal de destino de un PFVI cuyo API y demás componentes sean similares o equivalentes, cuando exista un uso clínico generalizado de productos existentes o cuando esté comprobado que la exposición sistémica o local (según corresponda) del nuevo producto es equivalente o menor a la del producto existente.

Si la exposición sistémica al API y demás componentes del PFVI son insignificantes y si, en base a conocimiento preexistente en farmacología y toxicología no existe preocupación por la seguridad, entonces puede no hacer falta el estudio de margen de seguridad. Sin embargo, eso debe estar justificado por el laboratorio solicitante, y se recomienda un estudio en el sitio de aplicación (ver 3.1 a 3.4).

## **2.1. Estándares**

Los estudios de margen de seguridad y otros estudios de seguridad de laboratorio deben realizarse en conformidad con los principios de Buenas Prácticas Clínicas y de Laboratorio (BPC y BPL). Se deben aplicar los conceptos de Buenas Prácticas de Manufactura actuales (BPM) al PFVI.

## **2.2. Animales**

Para los estudios de SAD, se deberán utilizar animales sanos, representativos de la especie y la categoría en la que se utilizará el PFVI. El estado de salud de los animales, debe demostrarse mediante evaluación clínica y de laboratorio (ej. Hemograma, hepatograma, perfil renal). Se considerará cuidadosamente la edad de los animales; si el producto está destinado al uso en animales jóvenes, los animales del estudio de SAD deberán ser los de la menor edad para la que se busca la aprobación del producto. De lo contrario, se utilizarán animales sanos representativos de los distintos estratos etarios o categorías. Podrían requerirse estudios complementarios para potenciales subpoblaciones sensibles, si se identifican esos grupos en la población de destino propuesta.

Es necesario que los animales se aclimaten a las condiciones del estudio. Los animales tratados y control deben recibir el mismo trato y, cuando fuera posible, los tratamientos profilácticos deben completarse antes del inicio del estudio. El uso de terapia simultánea con otros productos durante el estudio puede dificultar la identificación de cuestiones de seguridad relacionadas al PFVI y no se recomienda. Los estudios deben ser planificados minuciosamente a fin de brindar la información adecuada y minimizar el número de animales empleados. Las instalaciones y manejo deben adecuarse al propósito del estudio y a las reglamentaciones locales de bienestar animal. Las condiciones ambientales, dieta y agua deben controlarse a lo largo del estudio, según corresponda a la especie, estado fisiológico y edad. Se recomienda monitorear la calidad y composición de la dieta y el agua a lo largo del estudio. Es esencial reducir o eliminar el sufrimiento durante el estudio. Se recomienda la eutanasia y necropsia de los animales moribundos.

## **2.3. Producto Farmacéutico Veterinario en Investigación y vía de administración**

El PFVI que se evaluará debe ser el producto propuesto para la comercialización. El PFVI se debe evaluar por comparación con placebo (por ej., salino) o un control no tratado. Para el estudio debe utilizarse producto elaborado en las mismas condiciones en las que se elaborará el producto comercial, pudiendo utilizarse un lote piloto. El registro de lote (*batch record*) de la elaboración debe conservarse. La manipulación y condiciones de conservación del producto deben ser las que se recomiendan para el producto comercial y deben registrarse. El sitio de administración debe estar identificado. La dosificación debe respetar las condiciones de uso sugeridas en la etiqueta propuesta. Si la comida afecta la biodisponibilidad del API, los animales deben ser alimentados o ayunar antes de la administración para alcanzar la mayor probabilidad de mostrar los efectos adversos. Si el volumen o el sabor se convierten en factores limitantes para la administración de dosis mayores, se pueden considerar técnicas alternativas (por ejemplo, sitios múltiples, cebado o administraciones más frecuentes). Si el

laboratorio solicitante propone múltiples vías de administración, se elegirá la vía con mayores probabilidades de causar efectos adversos como punto de partida para los estudios de seguridad y en ese caso es la vía que asegure la mayor biodisponibilidad. Para evaluar las otras vías de administración indicadas se realizarán estudios adicionales de tolerancia local si fuera necesario (ver 3.1 o 3.2).

#### **2.4. Dosis, frecuencia y duración de administración**

El diseño general para los estudios de margen de seguridad emplea varias veces la dosis de uso propuesta y una administración más prolongada que la que se recomienda para el PFVI. La dosis específica y las combinaciones de frecuencia y duración para los estudios de SAD deben seleccionarse y justificarse en base a la farmacología y toxicología del PFVI.

A menos que las propiedades fármaco-toxicológicas del PFVI y el uso propuesto del producto justifiquen lo contrario, el diseño del estudio de margen de seguridad debe incluir un control negativo, el máximo nivel de dosis recomendado (1X), y dos múltiplos de esa dosis (en la mayoría de los casos 3 veces (3X) y cinco veces (5X) la dosis recomendada) para un período de tiempo que exceda la duración máxima recomendada. El nivel máximo recomendado (1X) se define como la dosis real más elevada que se declarará en la etiqueta del producto propuesto.

La dosis más elevada puede ser para el animal con menor peso corporal en un rango de peso para el cual se recomienda una masa fija del API en una forma farmacéutica predefinida (por ej., volumen de unidad de dosis, combinación de comprimidos, etc.). En algunos casos se pueden aceptar diseños alternativos en base a la farmacología y toxicología, por ejemplo, administrar el producto en el nivel máximo de dosis recomendado durante más tiempo del recomendado para el tratamiento (1X). Cualquiera sea el diseño, siempre se debe incluir un control negativo.

En general, se recomienda que cada grupo sea tratado por lo menos 3 veces la duración propuesta hasta un máximo de 90 días (por ejemplo, para PFVI propuesto de dosis única, los tratamientos deben administrarse durante 3 intervalos consecutivos según lo determinen las características farmacológicas del PFVI; o para una dosificación diaria propuesta de 7 días, los tratamientos deben administrarse durante 21 días consecutivos). Cuando se espera que el uso del producto exceda los 3 meses consecutivos en cada animal, entonces dependiendo de la farmacología y toxicología, se podrían recomendar estudios de mayor duración, hasta 6 meses o más si fuera apropiado (por ej., cuando la acumulación del fármaco aumente con el tiempo o cuando la duración de la actividad del fármaco luego de una dosis única exceda los 2 meses).

#### **2.5. Diseño del estudio**

Las técnicas más importantes para evitar el sesgo en estos estudios son la aleatorización y el enmascaramiento (estudio a ciegas o blinding). Los animales deben ser asignados a los grupos de tratamiento aleatoriamente. Se pueden utilizar variables de bloqueo para controlar, dentro de lo posible, la distribución de uno o dos de los factores más importantes, como el sexo, la edad, la etapa de lactancia o el peso corporal para asegurar el balance entre los tratamientos.

Los estudios de seguridad en la especie de destino típicamente incluyen pocas unidades experimentales (generalmente 8 por tratamiento) y evalúan gran cantidad de variables. Se deberían incluir tanto machos (4 por tratamiento) como hembras (4 por tratamiento), salvo que el producto esté destinado a animales de un determinado sexo. Generalmente se tienen en cuenta cuestiones médicas, de bienestar animal y estadísticas para determinar el número total de animales empleados para evaluar los potenciales problemas de seguridad. Cuando se anticipa el sacrificio o retiro de animales durante el tratamiento por otras razones, el número de unidades experimentales debe incrementar en relación a lo anticipado. Aunque existe gran interés en la hipótesis nula de no diferencia entre los tratamientos, las restricciones del diseño del estudio limitan el poder estadístico y la capacidad discriminatoria de estos estudios. En las condiciones planteadas, el análisis estadístico por sí solo puede no detectar los efectos adversos potenciales y por ende tampoco confirmar la seguridad. En consecuencia, los resultados deben evaluarse e interpretarse en base a una combinación de principios médicos, toxicológicos y estadísticos, considerando la significancia y factibilidad biológica.

Cuando se precisan instalaciones grupales para asegurar el debido bienestar animal y las condiciones experimentales adecuadas, puede ser difícil medir ciertas variables como diarrea, vómitos, alimentación o consumo de agua, en cada animal. Además, incluso las mediciones que se puedan realizar con precisión en cada animal de un mismo corral pueden estar influidas por la presencia de otros animales del grupo. Por ejemplo, la presencia de un animal dominante en un corral puede ser un factor que contribuya a la pérdida de peso en otros animales del mismo. La influencia potencial de las instalaciones grupales debe tenerse en cuenta al interpretar los efectos del fármaco en un estudio, incluso cuando no se utilicen análisis estadísticos. No considerar esta información puede conducir a atribuciones incorrectas al efecto del PFVI.

Los tiempos planificados para medir cada variable deben describirse en el protocolo del estudio. A menudo el cronograma incluye observaciones diarias de los animales a lo largo del período del estudio, con mediciones más detalladas en determinados momentos, incluido el inicio y el fin del tratamiento. Se deben realizar mediciones previas al tratamiento para identificar los niveles de referencia. Las mediciones realizadas en los momentos determinados durante el tiempo de uso del PFVI propuesto en la etiqueta pueden ayudar a caracterizar el curso temporal de posibles cuestiones de seguridad. Los intervalos de mediciones con la misma separación de tiempo pueden facilitar el modelo estadístico. Para estudios más largos, la recolección de datos puede planificarse en fases designadas, con diferentes frecuencias de recolección de datos.

Los datos deben recolectarse de manera de minimizar los sesgos. Por ejemplo, cuando se necesiten exámenes físicos en un subgrupo de cada tratamiento, los animales deben designarse aleatoriamente antes de iniciar el estudio. El personal que recolecta los datos, incluidos los hallazgos macroscópicos post mortem, debe desconocer cuál es el grupo tratado y cuál es el grupo control (ciego). Los datos histopatológicos deben analizarse por medio de procedimientos reconocidos (por ej., Crissman et al., *Toxicologic Pathology*, 32 (1), 126-131, 2004).

## **2.6. Variables**

Durante un estudio de seguridad animal se miden muchas variables. Los tipos de observación, revisiones y pruebas de seguridad dependen de la naturaleza del PFVI, el uso

propuesto, el animal de destino y los efectos adversos potenciales. En general, existen cuatro tipos de variables que deben considerarse en los estudios de margen de seguridad: Exámenes y observaciones físicas, exámenes clínicos de laboratorio, necropsia y exámenes histopatológicos. Además, se pueden considerar otros tipos de variables, como evaluación toxico-cinética de exposición al API (por ej., muestreo limitado sobre el máximo y mínimo de concentración). Sin embargo, se deben tomar precauciones para minimizar el número de puntos de muestreo adicionales para evitar la interferencia con los puntos críticos de valoración de seguridad.

## 2.7. Examen físico y observaciones

Se debe realizar un examen físico a cargo de un veterinario en varios momentos durante el estudio, incluido uno al comienzo y otro al final. Las observaciones de referencia de otras variables deben ser realizadas por personal calificado al inicio del estudio. Las observaciones relacionadas al estado general de salud y comportamiento realizadas por personal instruido deben registrarse en todos los animales diariamente, siete días a la semana, o a intervalos predeterminados según el propósito del estudio, durante todo el período. El consumo de alimento y de agua de bebida debe monitorearse a intervalos apropiados. Los pesos corporales deben medirse al inicio, al final y en varios otros momentos apropiados.

Generalmente, dependiendo de la naturaleza del PFVI y la población de destino, se debe considerar y medir lo siguiente:

### Examen físico general (a cargo de un veterinario)

Sistema ocular	Sistema nervioso
Sistema musculo-esquelético	Sistema tegumentario
Sistema cardiovascular	Sistema respiratorio
Sistema reproductivo	Sistema urinario
Sistema linfático	Sistema gastrointestinal
Comportamiento	

### Examen específico del sitio de inyección/ aplicación (evaluación semi-cuantitativa o cuantitativa cuando sea posible)

Apariencia (por ej., eritema, pérdida de pelo, descamación, pigmentación, formación de escaras)	Tumefacción
Dolor	Temperatura

### Observaciones (a cargo de personal debidamente capacitado)

Consumo de alimento	Consumo de agua
Peso corporal	Comportamiento
Temperatura corporal	Signos de enfermedad
Heces (consistencia, olor, color y mucosidad, presencia de sangre).	

## 2.8. Exámenes Clínicos de Laboratorio o Complementarios (hematología, química sanguínea, análisis de orina)

Los exámenes de hematología, bioquímica sanguínea y análisis de orina deben realizarse en varios momentos durante el estudio, incluido uno al inicio y otro al final del estudio. Otras pruebas especializadas para controlar los parámetros fisiológicos correspondientes pueden ser apropiadas según el PFVI. Se debe seguir un cronograma de alimentación estandarizada antes de la recolección de muestras. Las pruebas se deben realizar en todos los animales o, cuando el tamaño del grupo sea mayor de 8 (por ej., aves), en subgrupos de animales seleccionados aleatoriamente antes del inicio del estudio para la evaluación. Las condiciones en que se recolectan estas muestras, como alimentación y ayuno, sedación o anestesia influyen en las pruebas, por eso es esencial recolectar las muestras de la misma manera en los grupos simultáneos de animales de control negativo y de tratamiento. No se deben juntar las muestras sanguíneas de varios animales. En los animales que presentan reacciones adversas, puede ser apropiado realizar exámenes clínicos de laboratorio y otras pruebas de diagnóstico a fin de determinar la causa. La recolección en dos oportunidades de datos clínicos de laboratorio durante la etapa pre-tratamiento puede contribuir a proporcionar datos de referencia confiables para la interpretación de los resultados del estudio. Según la naturaleza del PFVI y de la población propuesta, las variables de medición pueden incluir (las unidades deben ser apropiadas para las regiones):

### Hematología

Eritrocitos: Recuento total; y si correspondiera, recuento de reticulocitos	Leucocitos: Recuento total y diferencial
Hematocritos	Volumen corpuscular medio (VCM)
Hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)	Hemoglobina
Tiempo de protrombina	Recuento de plaquetas
Tiempo de tromboplastina parcial activada	Tiempo de sangrado de la mucosa oral
Tiempo de coagulación	Fibrinógeno
Proteína de fase aguda	

### Química sanguínea

Sodio	Urea
Potasio	Creatinina
Cloruro	Alanina aminotransferasa (ALT)
Calcio	Aspartato aminotransferasa (ASP)
Fosfato	Lactato deshidrogenasa (LDH)
Magnesio	Gamma glutamiltransferasa (GGT)
Proteína total	Fosfatasa alcalina (FA)
Albumina	Creatina quinasa (CK)
Globulina	Ácidos biliares totales
Glucosa	Colesterol
Amilasa	

## Análisis de orina

Color	Proteína
pH	Cuerpos cetónicos
Gravedad específica (por ej., con refractómetro)	Bilirrubina
Glucosa	Urobilinogeno
Examen microscópico del sedimento (cristales, mucosas, recuento de glóbulos rojos, recuento de glóbulos blancos, células epiteliales)	

## 2.9. Necropsia y exámenes histopatológicos

Los tejidos de todos los grupos de dosificación deben ser examinados macroscópicamente y preservados para examen microscópico. El examen macroscópico y microscópico de tejidos está recomendado para los animales de todos los grupos de dosis, para los PFVI que contienen un API nuevo, debido al pequeño número de animales empleados y la falta general de otra información de seguridad en la especie de destino. Para otros productos, se deben examinar microscópicamente, como mínimo, los tejidos de todos los animales del grupo control negativo y de los grupos de mayor dosis (para procedimientos recomendados, ver Crissman et al., Toxicologic Pathology, 32 (1), 126-131, 2004). Si se observan lesiones en cualquier tejido del grupo de mayor dosis, se examinarán las muestras de tejidos del grupo que recibe el nivel menor siguiente de dosis del PFVI hasta determinar por microscopio el nivel en que no se observe la reacción adversa. Además, todos los animales que presenten síntomas clínicos sistémicos o resultados anormales en exámenes clínicos de laboratorio serán examinados macro y microscópicamente. Cuando se anticipa que la toxicidad del PFVI será relativamente alta, o cuando se dispone de información sobre toxicidad de estudios anteriores, se pueden recomendar planes de necropsia distintos, a fin de incluir exámenes macro y microscópicos para todos los animales o para los subgrupos de animales, seleccionados aleatoriamente al inicio del estudio. Para un PFVI con un margen de seguridad amplio y bien documentado, que abarque, entre otros, datos sobre farmacocinética y metabolismo comparativo, se puede prescindir de exámenes post mortem en ausencia de síntomas clínicos sistémicos o resultados anormales en exámenes clínicos de laboratorio, siempre que esté justificado y especificado previamente en el protocolo de estudio.

Cuando corresponda, se debe registrar el peso de los órganos y las lesiones macroscópicas. Los órganos seleccionados para examen macroscópico y microscópico dependen de la especie animal y de los tejidos de destino. La histopatología se debe realizar en órganos/ tejidos, prestando especial atención a aquellos que presenten lesiones macroscópicas, incluidos los sitios de inyección cuando corresponda. En general, se recomienda examinar macroscópicamente y microscópicamente, según corresponda, los siguientes órganos/ tejidos:

### **Órganos/ tejidos considerados para examen macroscópico y microscópico:**

Glándula pituitaria	Cerebro	Hueso y médula
Glándula tiroides	Médula espinal	Frotis de médula
Glándula paratiroides	Ojos	Bazo
Glándula suprarrenal	Pulmón	Estómago
Páncreas	Músculo	Duodeno
Ovarios	Glándula mamaria	Yeyuno
Útero	Hígado	Íleon
Testículos	Vesícula	Colon
Próstata	Riñones	Ciego
Epidídimo	Vejiga urinaria	Timo
Corazón	Ganglios linfáticos	Sitio de inyección: por ej., músculo, tejido subcutáneo
Buche	Estómago muscular	Bolsa de Fabricius
Estómago glandular	Piel	Pre-estómagos

## 2.10. Análisis estadístico

En la mayoría de los estudios, las implicancias de seguridad se analizan mejor aplicando métodos de estadística descriptiva a los datos. Las tablas y el texto descriptivo son métodos comunes para resumir la información; sin embargo, también son útiles las presentaciones gráficas en la que se muestren los patrones de eventos adversos, tanto dentro de un tratamiento como entre cada animal. La elección de la forma general del modelo estadístico y los factores a incluir en el modelo dependerán de la naturaleza de la variable de respuesta que se analiza y del diseño del estudio. Cualquiera sea el método elegido, el proceso y los pasos empleados para realizar las evaluaciones estadísticas deben ser descritos. Los resultados del análisis de datos deben presentarse con claridad para facilitar la evaluación de posibles problemas de seguridad. La terminología y los métodos de presentación deben elegirse a fin de aclarar los resultados y acelerar la interpretación.

Se pueden utilizar tablas para presentar los datos de cada animal y estadísticas resumidas para los tratamientos. Para las variables cuantitativas, las estadísticas descriptivas útiles incluyen el número de animales en cada tratamiento, medidas de tendencia central como mediana, media o moda, medidas de dispersión como el error estándar, la desviación estándar y el coeficiente de variación, así como valores máximos, mínimos y número y porcentaje de casos con valores fuera de los valores de referencia reconocidos. Para las variables cuantitativas, categorizar los animales con valores que estén dentro de distintos rangos puede contribuir a identificar los patrones. Para variables cualitativas, las estadísticas descriptivas útiles incluyen el número total de animales evaluados y el número y porcentaje de unidades experimentales dentro de cada categoría de respuesta. Otros eventos, como mortalidad, interrupciones tempranas o eventos adversos, también pueden tabularse.

Los gráficos pueden ser muy útiles para presentar los datos e identificar los posibles problemas de seguridad, incluyendo las posibles tendencias de dosificación, los patrones relacionados temporalmente y los valores que caen fuera de los valores de referencia. Los cuadros, que muestran respuestas a lo largo del tiempo, tanto dentro de un mismo grupo de tratamiento como entre los individuos, pueden ilustrar la consistencia de las respuestas entre animales, sexo, edad o nivel de dosis. Estos gráficos pueden mostrar tendencias o patrones relacionados temporalmente en los efectos adversos del tratamiento.

Los modelos estadísticos deben representar el diseño del estudio. Cada animal puede considerarse la unidad experimental cuando cada uno esté en un corral individual o cuando los animales de todos los grupos de tratamiento estén mezclados en un mismo corral. Cuando los animales que están en el mismo corral son asignados al mismo tratamiento, el corral es típicamente una unidad experimental. Si la covarianza de tratamiento y sexo, la unidad de instalación o las condiciones ambientales difieren entre las unidades experimentales, esos factores deben ser balanceados en el diseño y justificados en el análisis, según corresponda. Un enfoque práctico es incluir la menor cantidad de términos que representen adecuadamente el proceso subyacente que generó los datos de seguridad y representar la naturaleza longitudinal (mediciones repetidas) del diseño (si fuera aplicable). La elección del modelo debe realizarse en base a la naturaleza de la variable de respuesta que se analiza. El impacto potencial de cualquier dato faltante en los resultados debe ser considerado.

Los resultados del análisis del modelo estadístico incluyen declaraciones sobre los niveles de significancia para los términos incluidos en el modelo. Calcular el valor  $p$  algunas veces resulta útil, sea como una ayuda para evaluar una diferencia específica de interés o como un mecanismo de “alerta” aplicado a un gran número de variables de seguridad para resaltar diferencias a las que vale la pena prestar mayor atención. Esto es especialmente útil para los datos de exámenes clínicos de laboratorio, que de otro modo sería difícil resumir como corresponde. Se recomienda que los datos de exámenes clínicos de laboratorio sean sometidos tanto a análisis cuantitativo, por ej., evaluación de medios de tratamiento, como a análisis cualitativo en el que se calcula el recuento de valores por debajo o por encima de ciertos parámetros. Si bien los valores  $p$  indican una diferencia sustancial que debe ser reconocida clínicamente, la pequeña cantidad de estudios de seguridad hace que sea crucial emplear el juicio clínico para evaluar todas las diferencias, sin importar el valor  $p$  observado. Una prueba estadísticamente significativa no indica necesariamente la presencia de un problema de seguridad. La multiplicidad de los ajustes estadísticos pueden ser contraproducentes para las consideraciones de seguridad, la importancia y factibilidad de los resultados dependerá del conocimiento previo de la farmacología de la droga y esa evaluación deben realizarla clínicos y científicos debidamente experimentados y capacitados para interpretar la relevancia biológica de los resultados.

## **2.11. Informes de los estudios**

Un informe de estudio es un documento que describe los objetivos, materiales y métodos, y modificaciones o desviaciones del protocolo, los resultados (incluidos los datos de cada animal, los resúmenes de los datos y cualquier análisis) y las conclusiones de un estudio de SAD. En algunas regiones, la presentación adicional de datos sin procesar puede ser solicitada.

## **3. Diseño de Estudios Específicos de Seguridad**

Para un PFVI particular y dependiendo de las condiciones de uso y las características del PFVI, puede ser apropiado realizar estudios de seguridad complementarios. Dichos estudios *pueden* combinarse con la evaluación del margen de seguridad y, en animales productores de alimentos, estudios de residuos. Esos estudios especializados deben diseñarse de acuerdo con los principios generales descritos arriba y cumplir con toda guía oficial local. Es

recomendable que los planes de estudios específicos se determinen a través de una comunicación entre el laboratorio solicitante y la autoridad regulatoria de cada país.

### **3.1. Estudios de seguridad en el sitio de inyección**

El diseño de estudio básico debe considerar la dosis (1X), régimen o posología, vía/s, vehículo, y volumen máximo de la inyección, generalmente usando 8 animales por grupo. El estudio debe incluir un control salino del mismo volumen que la formulación completa y final del PFVI. En el caso de PFVI no líquidos, se debe utilizar un control negativo adecuado alternativo. El sitio y tiempo de cada inyección debe estar estipulado específicamente para facilitar la determinación del tiempo de retrogradación. El estudio debe considerar las posibles lesiones producidas por administración con jeringa u otro aplicador por vía intravascular, intradérmica, intramuscular y/o subcutánea. Si la administración intravascular es la única vía propuesta, se deben considerar los efectos de la administración extravascular del PFVI. En las formulaciones en las que no se propone el uso intravascular y existe riesgo potencial asociado a una inyección intravascular no intencionada (por ej., ciertas inyecciones subcutáneas en la oreja), se deberá considerar la seguridad ante la ocurrencia de dicha inyección.

La evaluación de los datos de seguridad sobre estudios del sitio de inyección puede incluir lo siguiente:

- Signos clínicos que incluyan cambios en el comportamiento o locomoción.
- Aspecto, inflamación, edema y otros cambios en el sitio de inyección.
- Medición de niveles de creatina quinasa (CK).
- Patología e histopatología macroscópica de lesiones en tiempos apropiados.

Si existe inflamación en el sitio de inyección que no ha mostrado resolución o retroceso ante revisión visual o palpación al final del estudio planificado, entonces el tiempo requerido para la resolución clínicamente aceptable en el sitio de inyección debe ser determinado. Cuando los síntomas clínicos indicativos de efectos del sitio de inyección son evidentes, puede ser necesario realizar análisis histopatológicas de las lesiones.

### **3.2. Estudios de seguridad en el sitio de administración para productos tópicos de aplicación dérmica**

Las reacciones adversas locales a un PFVI de aplicación tópica deben ser evaluadas, generalmente en 8 animales por grupo, en la dosificación propuesta en la etiqueta, a menos que la farmacología o toxicología del producto justifiquen múltiples dosis y/o duraciones. Para PFVI tópicos de absorción sistémica, se recomienda incluir los análisis de SAD que se realizan para un producto de aplicación sistémica. En general, se debe examinar el sitio de aplicación, controlando posible hinchazón, dolor, temperatura, eritema y otros signos clínicos. Los cambios en el movimiento y comportamiento del animal se deben registrar. Si existe inflamación u otros signos clínicos en el sitio de la aplicación tópica que no hayan desaparecido ante revisión visual o palpación al final del estudio, entonces el tiempo

requerido para una resolución clínicamente aceptable en el sitio de aplicación debe ser determinado. Cuando los signos clínicos indicativos de efectos adversos en el sitio de aplicación son evidentes, puede ser necesario realizar análisis histopatológicos de las lesiones.

La dosificación oral, generalmente en la dosis máxima propuesta de una formulación tópica, se recomienda para evaluar la seguridad de un PFVI cuando es probable que ocurra una ingesta accidental luego del tratamiento (por ej., al lamer). Si en base a la farmacología y toxicología no existen preocupaciones de seguridad con respecto a la exposición oral, se puede prescindir de este estudio.

### **3.3. Estudios de seguridad reproductiva**

Los estudios de seguridad reproductiva son requeridos para los API de distribución sistémica destinados a animales de cría. El objetivo de los estudios de seguridad reproductiva es identificar efectos adversos de un PFVI en la reproducción masculina o femenina o en la viabilidad de la cría. Estos estudios generalmente se focalizan en variables reproductivas, aunque también se pueden recolectar datos de seguridad sobre otros sistemas del organismo. Generalmente estos estudios no se extienden tanto como para seguir el desarrollo de la cría luego del período posnatal, a menos que exista evidencia específica, basada en la farmacología y toxicología del API, sobre posibles efectos en, por ejemplo, la madurez sexual.

Se deben seleccionar machos y hembras, sanos, con capacidad reproductiva fiable que sean representativos de la especie, edad y categoría en la que se utilizará el PFVI. Se recomienda incluir un número de animales que sean estadísticamente representativos. Los machos y las hembras pueden ser evaluados en el mismo estudio o en estudios separados. La dosis, vía, frecuencia y duración de la administración deben ser seleccionadas y justificadas en base a la farmacología y toxicología del PFVI y al uso propuesto y deben asegurar la exposición continua a lo largo del intervalo de estudio. Generalmente, los machos deben ser tratados con un control negativo y con 3X dosis del PFVI durante, por lo menos, un ciclo espermatogénico. Generalmente, las hembras deben ser tratadas con un control negativo y 3X dosis del PFVI antes de la reproducción (cubriendo la fase folicular hasta la concepción) a lo largo del período de gestación (incluyendo la fase embrionaria, la fetal y la natal) y luego de la parición durante un tiempo adecuado que cubra el período posnatal suficiente para evaluar el desarrollo inicial y la función locomotora de la cría. No es imprescindible administrar el PFVI durante o cerca de la parición, a menos que el producto esté indicado específicamente para ese momento.

Los estudios de seguridad reproductiva deben evaluar, según corresponda:

- en los machos: espermatogénesis, calidad del semen y comportamiento de apareamiento
- en las hembras: ciclo estral, comportamiento de apareamiento, índice de concepción, duración de la gestación, parto y lactancia.
- en la cría de machos y/o hembras tratados: toxicología del desarrollo (incluyendo teratogenicidad, fetotoxicidad), desarrollo fetal, número de crías, supervivencia posnatal y crecimiento, salud y desarrollo hasta el destete.

- en aves: también peso del huevo, espesor de la cáscara, número de huevos puestos por ave, fertilidad del huevo, incubabilidad y supervivencia posnatal del pollito.

Idealmente los estudios de seguridad reproductiva se realizan en las especies de destino, sin embargo, los datos obtenidos en estudios reproductivos con animales de laboratorio pueden tomarse en cuenta siempre que los perfiles farmacocinéticos del API sean comparables en los animales de laboratorio y en todas las especies para las cuales se propone el uso del PFVI. En base a los resultados de dicha evaluación, se incluirá información apropiada en la etiqueta. Sin embargo, si los estudios de seguridad reproductiva no se realizan en las especies de destino, eso debe verse reflejado en la etiqueta y se debe aclarar que la seguridad no ha sido determinada en animales de cría, preñados o lactantes ni en sus crías.

### **3.4. Estudios de seguridad en la glándula mamaria**

Los estudios de seguridad de la glándula mamaria deben realizarse para evaluar la seguridad de un PFVI destinado al uso intramamario en animales en período de producción de leche y en animales fuera del mismo (en secado). Para esos estudios, los animales deben estar libres de mastitis clínica y subclínica. El PFVI debe administrarse como una dosis en cada cuarto mamario. Las condiciones de uso, dosis (1X) y frecuencia de las administraciones deben ser las propuestas en la etiqueta. Las alternativas deben ser justificadas por el laboratorio solicitante.

Se recomienda que la prueba de seguridad del PFVI propuesto para uso en hembras en período de lactancia incluya una evaluación objetiva de los efectos inflamatorios agudos en animales del primer y segundo tercio de lactancia (los datos deben recolectarse de acuerdo con los principios de BPL).

En el caso de productos indicados para animales en fase de secado se recomienda se evalúen tanto los efectos de inflamación aguda como de inflamación crónica. Para determinar la inflamación aguda deberá aplicarse el producto en animales en lactación porque los métodos utilizados al efecto se basan en el recuento de células somáticas, parámetro que no puede utilizarse en las hembras en período de secado. La inflamación crónica se evaluará en animales a los que se les aplicó el producto en fase de secado, pero se realizará por métodos clínicos durante el período de seca y al inicio de la próxima lactación. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que no se recomienda la evaluación en vacas en lactancia de productos indicados para sellado de los pezones al final del período de secado. Los datos deben ser recopilados según los principios de BPC o BPL.

Tanto si el producto se indica para animales en lactación como para animales en período de secado, es preferible utilizar un diseño comparativo de un grupo para evaluar la similitud de los valores de los períodos pre y post tratamiento en un mismo animal. Un diseño de dos grupos puede ser utilizado, comparando animales tratados con controles negativos. En general, se deben asignar 8 animales en lactación, incluyendo 4 del primer tercio de lactancia, a cada tratamiento en cada diseño de estudio tanto para productos propuestos para animales en lactación como para animales en período de secado.

Cada animal de estudio debe ser examinado físicamente, incluyendo palpación, para determinar hinchazón, eritema, dolor o temperatura. En cada diseño de estudio en animales lactantes (tanto para uso propuesto en lactantes como no lactantes), se deben recolectar los datos de todas las variables significativas relacionadas con irritación tisular y producción de

leche antes, durante y una vez finalizado el tratamiento. El período de monitoreo post tratamiento debe definirse a priori, en base al tiempo que se anticipa en que los valores regresarán a los valores de pre tratamiento. Las muestras para el recuento de células somáticas (RCS) y el cultivo bacteriológico deben recolectarse de cada cuarto mamario antes del ordeño. La composición (por ej., grasa, proteína, lactosa y sólidos no grasos), el aspecto y la producción diaria deben ser registrados. Las variables claras para evaluar la seguridad generalmente incluyen signos de irritación en la glándula mamaria, RCS elevado, y cambios en la producción de leche. La presencia de RCS muy elevado post tratamiento o de una suba prolongada de RCS luego del tratamiento puede no ser aceptable y deberá ser explicada por el laboratorio solicitante.

#### **4. Datos sobre la Seguridad en la Especie de Destino de Estudios de Campo**

Los estudios de campo dedicados a evaluar la eficacia de un PFVI también brindan información esencial sobre SAD en las condiciones de uso propuesto. Esos estudios deben conducirse de acuerdo con los principios de BPC.

Los estudios de campo se realizan generalmente en condiciones representativas de la población de destino e incluyen la evaluación de los efectos adversos de una dosificación de uso propuesta en una cantidad mucho más numerosa de animales. Los estudios de campo emplean poblaciones de destino que, si corresponde, incluyen animales enfermos. Cuando las enfermedades y el manejo sean similares entre las regiones, se pueden utilizar los datos internacionales para estudios de campo, siempre y cuando una proporción mínima de los datos aceptables para la región sean generados dentro de la región para la cual se busca la aprobación. Incluir una cantidad relativamente alta de animales en el estudio mejora la capacidad de detectar eventos adversos poco frecuentes. Los animales deben ser representativos de la edad, categoría, raza y sexo para la cual se propone el PFVI. El estudio debe diseñarse con un grupo control adecuado. En cada estudio, las observaciones de salud deben ser realizadas antes, durante y luego del tratamiento, por personal que debe desconocer cuál es el grupo tratado y el grupo control (ciego) que evalúe específicamente los efectos adversos potenciales (por ej., revisión física y exámenes clínicos de laboratorio). Las variables apropiadas para la evaluación deben basarse en los resultados de estudios farmacodinámicos en animales de laboratorio o en las especies de destino. Los eventos adversos deben ser informados y se debe intentar determinar la causalidad.

#### **5. Análisis de Riesgo en la Evaluación de la Seguridad Animal**

Para algunos PFVI, los datos de seguridad de laboratorio y de campo pueden resultar insuficientes para determinar si existe un perfil de seguridad aceptable en relación a los beneficios del PFVI. En esos casos, las metodologías de análisis de riesgo pueden brindar el modo de complementar la evaluación de seguridad en el animal de destino. El análisis de riesgo utiliza la evidencia disponible para evaluar la probabilidad de que ocurra un efecto adverso, su gravedad potencial y la posibilidad de que se revierta.

## 6. Glosario

**Animal de destino:** La especie, categoría y raza específica identificada como el animal para el cual se destina el uso del PFVI.

**Animal de cría:** Animal destinado a la reproducción o preñado.

**Buenas Prácticas Clínicas (BPC):** Un estándar para el diseño, conducción, monitoreo, registro, auditoría, análisis e informe de estudios clínicos. El cumplimiento del estándar garantiza que los datos y los resultados informados están completos, son correctos y precisos, que el bienestar de los animales del estudio y la seguridad del personal involucrado están asegurados y que el medio ambiente y la cadena alimentaria animal y humana están protegidos.

**Buenas Prácticas de Laboratorios (BPL):** Un estándar para el diseño, conducción, monitoreo, registro, auditoría, análisis e informe de estudios clínicos. El cumplimiento del estándar garantiza que los datos y los resultados informados están completos, son correctos y precisos, que el bienestar de los animales del estudio y la seguridad del personal involucrado están asegurados y que el medio ambiente y la cadena alimentaria animal y humana están protegidos.

**Buenas Prácticas de Manufactura (BPM):** Sistema de calidad que asegura que los productos se producen y controlan de acuerdo con los estándares de calidad que representan.

**Categoría:** Subgrupo de especie animal de destino que se caracteriza por factores como estado reproductivo, estado fisiológico, destino del animal, edad y/o peso (ganado lechero vs. ganado de carne, pollo de engorde vs. ponedora, ternero vs. novillo).

**Control Negativo:** Animales del estudio que reciben placebo, vehículo o que no son tratados.

**Datos de referencia:** Información recopilada luego del período de aclimatación (adaptación) y antes de la administración del PFVI.

**Efecto adverso:** Fenómeno adverso que se sospecha está relacionado con el producto farmacéutico veterinario en investigación.

**Especie mayor:** son aquellos animales, ya sea de compañía o productores de alimentos, de gran población e importancia económica para el país o la región.

**Especie menor:** Son aquellos animales, ya sea de compañía o productores de alimentos que no reúnen los criterios de especie mayor, cuya producción o reproducción está dirigida a un mercado limitado, tanto en volumen como en extensión geográfica; incluyendo animales de zoológico, ornamentales y exóticos; entendiéndose que una misma especie puede ser menor para una determinada región o país y mayor para otra/o.

**Estudio a ciegas:** Procedimiento en el cual el personal designado al estudio desconoce la asignación al tratamiento, a fin de reducir posibles sesgos en el estudio.

**Estudio de Margen de Seguridad:** Estudio controlado diseñado para demostrar que un PFVI es seguro para la especie propuesta.

**Evento adverso:** Cualquier observación desfavorable y no intencionada que ocurre luego del uso de un PFVI, se considere o no relacionada al producto.

**Ingrediente Farmacéutico Activo (API) (o sustancia farmacológica):** Cualquier sustancia o combinación de sustancias destinadas al uso en la fabricación de un producto farmacológico (medicamento), que al ser empleado en la producción de un fármaco se convierte en el ingrediente activo del producto farmacológico. Dichas sustancias están destinadas a ejercer la actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención de una enfermedad o a afectar la estructura y función del cuerpo.

**Medicamento veterinario:** toda sustancia química, biológica, biotecnológica o preparación manufacturada (elaborada) cuya administración sea aplicada de forma individual o colectiva, directa o mezclada con los alimentos, destinada a la prevención, cura o tratamiento de las enfermedades de los animales.

**Producto Farmacéutico Veterinario en Investigación (PFVI):** Cualquier forma farmacéutica o cualquier alimento animal que contiene uno o más ingredientes farmacéuticos activos (API) evaluado en un estudio clínico o no clínico, para investigar cualquier efecto de protección, terapéutico, de diagnóstico o fisiológico que pueda tener al ser administrado o aplicado a un animal.

**Uso menor:** Son la/s indicación/es de uso atribuida/s a un medicamento veterinario para enfermedades de ocurrencia esporádica o en zonas geográficas limitadas y que afectan a un pequeño número de animales.

**Valor de referencia (exámenes clínicos de laboratorio y química sanguínea):** Rango de valores normales hallados en animales sanos de determinada categoría.

**Vehículo:** producto formulado con los agentes de formulación del PFVI sin contener al activo.