

UNION EUROPEA

**DIRECTIVA 2001/82/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL
CONSEJO DE 6 DE NOVIEMBRE DE 2001 POR LA QUE SE
ESTABLECE UN CÓDIGO COMUNITARIO SOBRE
MEDICAMENTOS VETERINARIOS**

DOCE n° L 311 de 28.11.2001, página 1

MODIFICACIONES:

- Directiva 2004/28/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, DOCE n° L 136 de 30.4.2004, página 58
- Directiva 2009/9/CE de la Comisión de 10 de febrero de 2009, DOCE n° L 44 de 14.2.2009, página 10
- Directiva 2009/53/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 18 de junio de 2009, DOUE n° L168 de 30.6.2009, página 33

Bruselas (Bélgica), noviembre 2001



DIRECTIVA 2001/82/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

de 6 de noviembre de 2001

por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios

EL PARLAMENTO EUROPEO Y EL CONSEJO DE LA UNIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea, y en particular su artículo 95,

Vista la propuesta de la Comisión,

Visto el dictamen del Comité Económico y Social ⁽¹⁾,

De conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 251 del Tratado ⁽²⁾,

Considerando lo siguiente:

- (1) La Directiva 81/851/CEE del Consejo, de 28 de septiembre de 1981, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios; la Directiva 81/852/CEE del Consejo, de 28 de septiembre de 1981 ⁽³⁾, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre las normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos veterinarios ⁽⁴⁾; la Directiva 90/677/CEE del Consejo, de 13 de diciembre de 1990, por la que se amplía el ámbito de aplicación de la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios y por la que se establecen disposiciones adicionales para medicamentos veterinarios inmunológicos ⁽⁵⁾; la Directiva 92/74/CEE del Consejo, de 22 de septiembre de 1992, por la que se amplía el ámbito de aplicación de la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos veterinarios y por la que se adoptan disposiciones complementarias para los medicamentos homeopáticos veterinarios ⁽⁶⁾, han sido modificadas en diversas ocasiones y de forma sustancial. Conviene, en aras de una mayor racionalidad y claridad, proceder a la codificación de dichas Directivas reagrupándolas en un texto único.
- (2) Toda la regulación en materia de producción y de distribución de medicamentos veterinarios debe tener como objetivo esencial la salvaguarda de la salud pública.
- (3) Sin embargo, dicho fin debe ser alcanzado por medios que no pueden frenar el desarrollo de la industria y los intercambios de medicamentos en el seno de la Comunidad.
- (4) En la medida en que los Estados miembros poseen ya determinadas disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos veterinarios, éstas divergen en principios esenciales. Dichas disposiciones tienen por efecto trabar los intercambios de medicamentos en el seno de la Comunidad y tienen una incidencia directa en el funcionamiento del mercado interior.

⁽¹⁾ DO C 75 de 15.3.2000, p. 11.

⁽²⁾ Dictamen del Parlamento Europeo de 3 de julio de 2001 (no publicado aún en el Diario Oficial) y Decisión del Consejo de 27 de septiembre de 2001.

⁽³⁾ DO L 317 de 6.11.1981, p. 1. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 2000/37/CE de la Comisión (DO L 139 de 10.6.2000, p. 25).

⁽⁴⁾ DO L 317 de 6.11.1981, p. 16. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 1999/104/CE de la Comisión (DO L 3 de 6.1.2000, p. 18).

⁽⁵⁾ DO L 373 de 31.12.1990, p. 26.

⁽⁶⁾ DO L 297 de 13.10.1992, p. 12.

▼B

- (5) Importa, en consecuencia, eliminar dichas trabas y, para alcanzar dicho objetivo, es necesaria una aproximación de las disposiciones de las que se trata.
- (6) Desde el punto de vista de la salud pública y la libre circulación de los medicamentos veterinarios es necesario que las autoridades competentes tengan a su disposición toda la información útil sobre medicamentos veterinarios autorizados, en forma de resúmenes aprobados de las características de los productos.
- (7) Con la excepción de los medicamentos sujetos al procedimiento comunitario centralizado de autorización de la Comunidad establecido por el Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo, de 22 de julio de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos ⁽¹⁾, las autorizaciones de comercialización de un medicamento veterinario concedida por la autoridad competente de un Estado miembro han de ser aceptadas, por las autoridades competentes de los demás Estados miembros, a no ser que existan motivos graves para suponer que la autorización del medicamento veterinario puede presentar un riesgo para la salud humana o animal o para el medio ambiente. En caso de discrepancias entre Estados miembros acerca de la calidad, la seguridad o la eficacia de un medicamento, el Comité de medicamentos veterinarios adjunto a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos deberá llevar a cabo a nivel comunitario una evaluación científica de la cuestión que conduzca a una decisión única sobre los puntos litigiosos, vinculante para los Estados miembros interesados. Tal decisión deberá adoptarse siguiendo un procedimiento rápido que garantice una estrecha colaboración entre la Comisión y los Estados miembros.
- (8) A tal fin, conviene establecer un Comité de medicamentos veterinarios dependiente de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos establecida por el Reglamento (CEE) n° 2309/93.
- (9) La presente Directiva no constituye más que una etapa en la realización del objetivo de la libre circulación de medicamentos veterinarios. A tal efecto resultarán necesarias nuevas medidas, teniendo en cuenta la experiencia adquirida, en particular en el seno del citado Comité de medicamentos veterinarios, con el fin de eliminar los obstáculos a la libre circulación que todavía subsisten.
- (10) Los alimentos medicamentosos no entran en el ámbito de aplicación de la presente Directiva, pero, tanto por razones de salud pública como económicas, es necesario prohibir la utilización de medicamentos no autorizados para la fabricación de alimentos medicamentosos.
- (11) Las nociones de nocividad y de efecto terapéutico sólo pueden ser examinadas en relación recíproca y sólo tienen una significación relativa apreciada en función del estado de avance de la ciencia y teniendo en cuenta el destino del medicamento. Los documentos e informaciones que deban ser adjuntados a la solicitud de autorización de comercialización deben demostrar que el beneficio conexo a la eficacia prevalece sobre los riesgos potenciales. En caso negativo, la solicitud debe ser rechazada.
- (12) La autorización de comercialización deberá ser rechazada cuando el efecto terapéutico del medicamento falta o está insuficientemente justificado y la noción de efecto terapéutico debe ser entendida como el efecto prometido por el fabricante.
- (13) La autorización de comercialización deberá ser asimismo rechazada en el caso en que el tiempo de espera indicado sea

⁽¹⁾ DO L 214 de 24.8.1993, p. 1. Reglamento modificado por el Reglamento (CE) n° 649/98 de la Comisión (DO L 88 de 24.3.1998, p. 7).

▼B

- insuficiente para eliminar los peligros que presenten los residuos para la salud.
- (14) Antes de que se pueda conceder la autorización de comercialización de un determinado medicamento veterinario inmunológico, el fabricante debe demostrar su capacidad para garantizar de manera continua la conformidad de los lotes.
 - (15) Las autoridades competentes deben estar facultadas para prohibir el uso de un medicamento veterinario inmunológico cuando las reacciones inmunológicas de los animales tratados vayan a interferir con las actividades de algún programa nacional o comunitario para el diagnóstico, la erradicación o el control de enfermedades de los animales.
 - (16) Es prioritario indicar muy claramente a quienes utilizan medicamentos homeopáticos el carácter homeopático de los mismos y ofrecerles garantías suficientes en cuanto a su calidad y su inocuidad.
 - (17) Las normas referentes a la fabricación, al control y a las inspecciones de los medicamentos homeopáticos veterinarios deben ser armonizadas, a fin de permitir la circulación en toda la Comunidad de medicamentos seguros y de buena calidad.
 - (18) Dadas las especiales características de los medicamentos homeopáticos, como son la débil concentración de principios activos y las dificultades para aplicarles la metodología estadística convencional, parece conveniente prever un procedimiento de registro simplificado especial para los medicamentos homeopáticos tradicionales que se comercialicen sin una indicación terapéutica y en una forma farmacéutica y una dosificación que no presenten riesgo alguno para el animal.
 - (19) En el caso de los medicamentos homeopáticos veterinarios que se comercialicen con indicaciones terapéuticas o en una presentación que pudiera originar riesgos con respecto al efecto terapéutico esperado, deberán aplicarse las normas habituales para la autorización de comercialización de los medicamentos veterinarios. Sin embargo, a los Estados miembros se les debe permitir la aplicación de normas específicas para evaluar los resultados de los ensayos tendentes a demostrar la seguridad y la eficacia de dichos medicamentos destinados a los animales de compañía y a las especies exóticas, siempre que tales normas sean notificadas a la Comisión.
 - (20) Para proteger mejor la salud humana o animal y evitar la duplicidad de esfuerzos mientras se estudien las solicitudes de autorización de comercialización de los medicamentos veterinarios, los Estados miembros deberán preparar de forma sistemática informes de evaluación respecto de todos los medicamentos veterinarios que hayan autorizado, e intercambiar dichos informes previa solicitud. Además, cualquier Estado miembro debe poder suspender el estudio de una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento veterinario que esté tramitándose en otro Estado miembro con vistas al reconocimiento de la decisión que adopte este último Estado miembro.
 - (21) A fin de facilitar la circulación de los medicamentos veterinarios y de evitar que los controles efectuados en un Estado miembro sean nuevamente hechos en otro Estado miembro, existen motivos para hacer aplicables a los medicamentos veterinarios condiciones mínimas de fabricación y de importación procedentes de terceros países y de concesión de autorizaciones respectivas.
 - (22) Deben garantizar la calidad de los medicamentos veterinarios producidos en la Comunidad, exigiendo que se cumplan los principios de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos, con independencia de su destino final.
 - (23) Deben tomarse medidas para que los distribuidores de medicamentos veterinarios estén autorizados por los Estados miembros y mantengan registros adecuados.

▼B

- (24) Las normas y protocolos para la ejecución de las pruebas de los medicamentos veterinarios son un medio eficaz para el control de éstos y, por tanto, para la salvaguarda de la salud pública, y están encaminados a facilitar la circulación de los medicamentos veterinarios si fijan normas comunes para la realización de las pruebas y la constitución de los expedientes, permitiendo a las autoridades competentes pronunciarse basándose en ensayos uniformados y en función de criterios comunes, y contribuyendo en consecuencia a evitar las divergencias de apreciación.
- (25) Es conveniente indicar con mayor precisión en qué casos no es necesario, con vistas a la obtención de una autorización de comercialización para un medicamento veterinario similar a un medicamento innovador, suministrar los resultados de las pruebas farmacológicas, toxicológicas o clínicas, velando, al mismo tiempo, por que no resulten perjudicadas las empresas innovadoras. Sin embargo, es de interés público no repetir, si no es absolutamente necesario, pruebas efectuadas sobre animales.
- (26) Una vez establecido el mercado interior, sólo podrá renunciarse a efectuar controles específicos que garanticen la calidad de los medicamentos veterinarios importados de terceros países si la Comunidad ha adoptado las medidas pertinentes para asegurarse de que en el país exportador se han llevado a cabo los controles necesarios.
- (27) Para garantizar la seguridad permanente de los medicamentos veterinarios en uso es necesario garantizar la adaptación permanente al progreso científico y técnico de los sistemas de farmacovigilancia de la Comunidad.
- (28) Con fines de protección de la salud pública, deben recogerse y evaluarse los datos pertinentes sobre efectos adversos en el ser humano relacionados con el uso de medicamentos veterinarios.
- (29) Los sistemas de farmacovigilancia deben tener en cuenta los datos disponibles sobre falta de eficacia.
- (30) Además, la recogida de información sobre reacciones adversas debidas a un uso no contemplado de un medicamento que no se ajusta al resumen de las características del producto, sobre estudios efectuados para determinar la validez del período de espera y sobre posibles problemas ambientales pueden contribuir a mejorar el control regular del buen uso de los medicamentos veterinarios.
- (31) Es necesario tener en cuenta las modificaciones resultantes de la armonización internacional de las definiciones, la terminología y el desarrollo tecnológico en el ámbito de la farmacovigilancia.
- (32) Con el uso creciente de los medios electrónicos para comunicar información sobre reacciones adversas a los medicamentos veterinarios comercializados en la Comunidad se pretende hacer posible la existencia de un único punto de notificación sobre reacciones adversas, al tiempo que se garantiza el acceso a dicha información de las autoridades competentes de todos los Estados miembros.
- (33) Interesa a la Comunidad garantizar la coherencia de los sistemas de farmacovigilancia veterinaria de los medicamentos autorizados de forma centralizada y autorizados por otros procedimientos.
- (34) Los titulares de autorizaciones previas a la comercialización deben ser responsables proactivamente de la farmacovigilancia continuada de los medicamentos veterinarios que comercializan.

▼B

- (35) Procede aprobar las medidas necesarias para la ejecución de la presente Directiva con arreglo a la Decisión 1999/468/CE del Consejo, de 28 de junio de 1999, por la que se establecen los procedimientos para el ejercicio de las competencias de ejecución atribuidas a la Comisión ⁽¹⁾.
- (36) Para mejorar la protección de la salud pública, es necesario especificar que los productos alimenticios de consumo humano no pueden proceder de animales que se hayan utilizado en pruebas clínicas de medicamentos veterinarios, salvo si se hubiere fijado un nivel máximo de residuos con respecto a los residuos del medicamento veterinario de que se trate, y ello según lo dispuesto en el Reglamento (CEE) n° 2377/90 del Consejo, de 26 de junio de 1990, por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de los niveles máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal ⁽²⁾.
- (37) La Comisión debe estar facultada para adoptar las modificaciones necesarias relativas al Anexo I a fin de adaptarlo al progreso científico y técnico.
- (38) La presente Directiva no debe afectar a las obligaciones de los Estados miembros relativas a los plazos de transposición de las Directivas indicados en la parte B del Anexo II,

HAN ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

TÍTULO I
DEFINICIONES

Artículo 1

A efectos de la presente Directiva, se entenderá por:

▼M1

2. *Medicamento veterinario:*

toda sustancia o combinación de sustancias

- a) que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades animales; o
- b) que pueda administrarse al animal con el fin de restablecer, corregir o modificar las funciones fisiológicas del animal ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.

▼B

4. *Sustancia:*

Cualquier materia, sin distinción de origen, pudiendo ser éste:

- humano, como:
 - la sangre humana y sus productos derivados,
- animal, como:
 - los microorganismos, animales enteros, partes de órganos, secreciones animales, toxinas, sustancias obtenidas por extracción, productos derivados de la sangre, etc,
- vegetal, como:
 - los microorganismos, plantas, partes de plantas, secreciones vegetales, sustancias obtenidas por extracción,
- químico, como:

⁽¹⁾ DO L 184 de 17.7.1999, p. 23.

⁽²⁾ DO L 224 de 18.8.1990, p. 1. Reglamento cuya última modificación la constituye el Reglamento (CE) n° 1274/2001 de la Comisión (DO L 175 de 28.6.2001, p. 14).

▼B

los elementos, materias químicas naturales y productos químicos de transformación y de síntesis.

5. *Premezcla para alimentos medicamentosos:*

Todo medicamento veterinario preparado de antemano con vistas a la fabricación ulterior de alimentos medicamentosos.

6. *Alimentos medicamentosos:*

Toda mezcla de medicamento(s) veterinario(s) y de alimento(s) preparada previamente a su comercialización y destinada a ser administrada a los animales sin transformación, en razón de las propiedades curativas o preventivas o de otras propiedades del medicamento mencionadas en el punto 2.

7. *Medicamento veterinario inmunológico:*

Un medicamento veterinario administrado a los animales con objeto de producir una inmunidad activa o pasiva o de diagnosticar el estado de inmunidad.

▼M18. *Medicamento homeopático veterinario:*

Todo medicamento veterinario obtenido a partir de sustancias denominadas cepas homeopáticas, con arreglo a un procedimiento de fabricación homeopático descrito en la Farmacopea europea o, en su defecto, en las farmacopeas utilizadas en la actualidad de forma oficial en los Estados miembros. Un medicamento homeopático veterinario podrá contener varias sustancias.

9. *Tiempo de espera:*

El período de tiempo necesario entre la última administración del medicamento veterinario a un animal, en las condiciones normales de empleo y según lo dispuesto en la presente Directiva, y la obtención de productos alimenticios de dicho animal, a fin de proteger la salud pública, garantizando que dichos productos alimenticios no contengan residuos en cantidades que superen los límites máximos de residuos de sustancias activas fijados de conformidad con el Reglamento (CEE) n° 2377/90.

10. *Reacciones adversas:*

Cualquier reacción a un medicamento veterinario que sea nociva e involuntaria y que tenga lugar en respuesta a dosis que se apliquen normalmente en los animales para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para restablecer, corregir o modificar funciones fisiológicas.

▼B11. *Reacción adversa humana:*

Cualquier reacción que sea nociva e involuntaria y que tenga lugar en un ser humano tras la exposición a un medicamento veterinario.

12. *Reacción adversa grave:*

Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento, u ocasione síntomas permanentes o prolongados en los animales tratados.

13. *Reacción adversa inesperada:*

Cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con el resumen de las características del producto.

14. *Informe periódico de actualización en materia de seguridad:*

El informe periódico que contiene los registros a que se refiere el artículo 75.

▼B15. *Estudio de supervisión posterior a la comercialización:*

Un estudio farmacoepidemiológico o un ensayo clínico efectuado de conformidad con los términos de la autorización previa a la comercialización y realizado con el propósito de identificar o investigar un peligro para la seguridad relativo a un medicamento veterinario autorizado.

16. *Uso no contemplado:*

El uso de un medicamento veterinario que no se ajusta al resumen de las características del producto, incluidos el uso incorrecto y el abuso grave del producto.

17. *Venta al por mayor de medicamentos veterinarios:*

Toda actividad que incluya la compra, venta, importación y exportación de medicamentos veterinarios o cualquier otra transacción comercial de dichos medicamentos, con o sin ánimo de lucro, a excepción de:

- el suministro por un fabricante de medicamentos veterinarios fabricados por él mismo;
- la venta al por menor de medicamentos veterinarios por personas habilitadas a ejercer dicha actividad con arreglo al artículo 66.

▼M117 bis. *Representante del titular de la autorización de comercialización:*

La persona, normalmente conocida como representante local, designada por el titular de la autorización de comercialización para representarle en el Estado miembro de que se trate.

18. *Agencia:*

La Agencia Europea de Medicamentos creada por el Reglamento (CE) nº 726/2004 ⁽¹⁾.

19. *Riesgos relacionados con el uso del medicamento:*

- Cualquier riesgo relativo a la calidad, seguridad y eficacia del medicamento veterinario por lo que respecta a la salud humana y la sanidad animal;
- Cualquier riesgo de efectos no deseados en el medio ambiente.

20. *Relación beneficio-riesgo:*

Una evaluación de los efectos terapéuticos positivos del medicamento veterinario en relación con los riesgos arriba descritos.

21. *Prescripción veterinaria:*

Cualquier prescripción de medicamentos veterinarios por un profesional habilitado para ello con arreglo al Derecho nacional aplicable.

22. *Denominación del medicamento veterinario:*

La denominación, que podrá ser un nombre arbitrario que no pueda confundirse con la denominación común, o una denominación común o científica acompañada de una marca comercial o del nombre del titular de la autorización de comercialización.

23. *Denominación común:*

La denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) o, en su defecto, la denominación común habitual.

⁽¹⁾ DO L 136 de 30.4.2004, p. 1.

▼M124. *Dosificación:*

El contenido de sustancias activas, expresado en cantidad por unidad de toma, de volumen o de peso en función de la presentación.

25. *Acondicionamiento primario:*

El envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento.

26. *Embalaje exterior:*

El embalaje en que se coloca el acondicionamiento primario.

27. *Etiquetado:*

La información que figura en el embalaje exterior o en el acondicionamiento primario.

28. *Prospecto:*

La nota informativa para el usuario, que acompaña al medicamento.

▼B

TÍTULO II

CAMPO DE APLICACIÓN

▼M1*Artículo 2*

1. La presente Directiva se aplicará a los medicamentos veterinarios, incluidas las premezclas para piensos medicamentosos, destinados a ser comercializados en los Estados miembros y elaborados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial.
2. En caso de duda, cuando, tomando en consideración el conjunto de sus características, un producto pueda responder a la definición de «medicamento veterinario» y a la definición de producto cubierto por otras normas comunitarias, se aplicarán las disposiciones recogidas en la presente Directiva.
3. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, la presente Directiva se aplicará también a las sustancias activas utilizadas como materias primas en la medida descrita en los artículos 50, 50 *bis*, 51 y 80 y adicionalmente a determinadas sustancias que pueden utilizarse como medicamentos veterinarios que tengan propiedades anabólicas, antiinfecciosas, antiparasitarias, antiinflamatorias, hormonales o psicotrópicas, en la medida establecida en el artículo 68.

Artículo 3

1. La presente Directiva no se aplicará a:
 - a) los piensos medicamentosos definidos en la Directiva 90/167/CEE del Consejo, de 26 de marzo de 1990, por la que se establecen las condiciones de preparación, de puesta en el mercado y de utilización de los piensos medicamentosos en la Comunidad ⁽¹⁾;
 - b) los medicamentos inmunológicos veterinarios inactivados que se hayan fabricado a partir de organismos patógenos y antígenos obtenidos a partir de un animal o animales de una misma ganadería, y que se utilicen para el tratamiento de dicho animal o de dicha ganadería en la misma localidad;
 - c) los medicamentos veterinarios a base de isótopos radiactivos;

⁽¹⁾ DO L 92 de 7.4.1990, p. 42.

▼M1

- d) los aditivos regulados por la Directiva 70/524/CEE del Consejo, de 23 de noviembre de 1970, sobre los aditivos en la alimentación animal ⁽¹⁾ e incorporados a los piensos y a los piensos complementarios en las condiciones previstas en dicha Directiva; y
- e) sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 95, los medicamentos de uso veterinario destinados a pruebas de investigación y desarrollo.

No obstante, los piensos medicamentosos considerados en la letra a) sólo podrán prepararse a partir de premezclas para piensos medicamentosos que hayan recibido una autorización de conformidad con la presente Directiva.

2. Salvo en lo que respecta a las disposiciones relativas a la posesión, prescripción, dispensación y administración de medicamentos veterinarios, la presente Directiva no se aplicará a:

- a) los medicamentos preparados en farmacia de acuerdo con una prescripción veterinaria destinada a un animal determinado o a un grupo reducido de animales, denominados comúnmente fórmula magistral; y
- b) los medicamentos preparados en farmacia de acuerdo con las indicaciones de una farmacopea y destinados a ser entregados directamente al usuario final, denominados comúnmente fórmula oficial.

▼B*Artículo 4*

1. Los Estados miembros podrán disponer que la presente Directiva no se aplique a los medicamentos inmunológicos veterinarios no inactivados elaborados a partir de organismos patógenos y antígenos obtenidos de un animal o de animales de una misma ganadería y utilizados para el tratamiento de dicho animal o de los animales de dicha ganadería en la misma localidad.

▼M1

2. En el supuesto de medicamentos veterinarios que estén destinados exclusivamente a ser utilizados para peces de acuario, pájaros de casas particulares, palomas mensajeras, animales de terrario, pequeños roedores, hurones y conejos utilizados únicamente como animales de compañía, los Estados miembros podrán admitir en su territorio excepciones a lo dispuesto en los artículos 5 a 8, siempre y cuando dichos medicamentos no contengan sustancias cuya utilización exija un control veterinario y se hayan tomado todas las medidas para evitar una utilización no autorizada de dichos medicamentos en otros animales.

▼B

TÍTULO III

COMERCIALIZACIÓN

CAPÍTULO 1

Autorización de comercialización

▼M1*Artículo 5*

1. Ningún medicamento veterinario podrá comercializarse en un Estado miembro sin que la autoridad competente de dicho Estado miembro haya concedido una autorización de comercialización de conformidad con la presente Directiva o sin que se haya expedido una autorización de comercialización con arreglo al Reglamento (CE) nº 726/2004.

⁽¹⁾ DO L 270 de 14.12.1970, p. 1. Directiva cuya última modificación la constituye el Reglamento (CE) nº 1756/2002 (DO L 265 de 3.10.2002, p. 1).

▼M1

Cuando se haya concedido una autorización inicial a un medicamento veterinario con arreglo al párrafo primero, recibirán también una autorización según lo dispuesto en dicho párrafo o se incluirán en la autorización inicial de comercialización todos los tipos, dosificaciones, formas farmacéuticas, vías de administración y presentaciones adicionales, así como cualquier variación o ampliación. Se considerará que todas estas autorizaciones de comercialización pertenecen a la misma autorización de comercialización global, en particular a efectos de la aplicación del apartado 1 del artículo 13.

2. El titular de la autorización de comercialización será responsable de la comercialización del medicamento. La designación de un representante no exonerará al titular de la autorización de comercialización de su responsabilidad jurídica.

Artículo 6

1. Un medicamento veterinario no podrá ser objeto de una autorización de comercialización con vistas a su administración a una o varias especies productoras de alimentos, a menos que las sustancias farmacológicamente activas en él contenidas figuren en los anexos I, II o III del Reglamento (CEE) n° 2377/90.

2. Si así lo justifica una modificación de los anexos del Reglamento (CEE) n° 2377/90, el titular de la autorización de comercialización o, en su caso, las autoridades competentes adoptarán las medidas necesarias para modificar o revocar la autorización de comercialización en un plazo de sesenta días a partir de la publicación de la modificación de los anexos del citado Reglamento en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

3. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, los medicamentos veterinarios que contengan sustancias farmacológicamente activas no incluidas en los anexos I, II o III del Reglamento (CEE) n° 2377/90 podrán autorizarse para animales específicos de la familia de los équidos que, de conformidad con la Decisión 93/623/CEE de la Comisión, de 20 de octubre de 1993, por la que se establece el documento de identificación (pasaporte) que ha de acompañar a los équidos registrados⁽¹⁾ y con la Decisión 2000/68/CE de la Comisión, de 22 de diciembre de 1999, por la que se modifica la Decisión 93/623/CEE y se regula la identificación de los équidos de crianza y de renta⁽²⁾ se hayan declarado no destinados al sacrificio para consumo humano. Dichos medicamentos veterinarios no contendrán sustancias activas que figuren en el anexo IV del Reglamento (CEE) n° 2377/90, ni se destinarán a su uso en el tratamiento de enfermedades, tal como se detalla en el resumen autorizado de las características del producto, respecto de las cuales se haya autorizado un medicamento veterinario para animales de la familia de los équidos.

▼B*Artículo 7*

Cuando lo exija la situación sanitaria, un Estado miembro podrá autorizar la comercialización o la administración a animales de medicamentos veterinarios autorizados por otro Estado miembro de conformidad con las disposiciones de la presente Directiva.

▼M1*Artículo 8*

En caso de epizootias graves, los Estados miembros podrán permitir provisionalmente la utilización de medicamentos inmunológicos veterinarios sin autorización de comercialización, si no existe el medicamento adecuado y tras haber informado a la Comisión acerca de las condiciones detalladas de utilización.

(1) DO L 298 de 3.12.1993, p. 45. Decisión modificada por la Decisión 2000/68/CE de la Comisión (DO L 23 de 28.1.2000, p. 72).

(2) DO L 23 de 28.1.2000, p. 72.

▼M1

La Comisión podrá hacer uso de la posibilidad considerada en el párrafo primero cuando tal posibilidad esté explícitamente prevista en virtud de disposiciones comunitarias relativas a determinadas epizootias graves.

En caso de que un animal se importe o se exporte, desde o hacia un tercer país, y esté por ello sujeto a disposiciones sanitarias específicas obligatorias, un Estado miembro podrá permitir que se administre a dicho animal un medicamento inmunológico veterinario que no disponga de autorización de comercialización en ese Estado miembro, pero que esté autorizado en virtud de la legislación del tercer país de que se trate. Los Estados miembros adoptarán todas las medidas adecuadas en relación con el control de la importación y de la utilización de dicho medicamento inmunológico.

▼B*Artículo 9*

Ningún medicamento veterinario podrá ser administrado a los animales sin que se haya concedido la autorización de comercialización, salvo que se trate de las pruebas de medicamentos veterinarios mencionados en la letra j) del apartado 3 del artículo 12, aceptados por las autoridades nacionales competentes después de una notificación o autorización de conformidad con la legislación nacional en vigor.

▼M1*Artículo 10*

1. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para garantizar que, si no existen medicamentos veterinarios autorizados en un Estado miembro para una enfermedad de una especie no productora de alimentos, el veterinario encargado pueda, de forma excepcional y bajo su responsabilidad personal directa, en particular para evitar sufrimientos inaceptables, tratar al animal afectado con:

- a) un medicamento veterinario autorizado en el Estado miembro de que se trate, en virtud de la presente Directiva o del Reglamento (CE) n° 726/2004, para su uso en otra especie o para tratar otra enfermedad de la misma especie; o
- b) si el medicamento considerado en la letra a) no existe,
 - i) un medicamento de uso humano autorizado, en el Estado miembro de que se trate, en virtud de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo o del Reglamento (CE) n° 726/2004; o
 - ii) de conformidad con medidas nacionales especiales, un medicamento veterinario autorizado en otro Estado miembro, de conformidad con la presente Directiva, para su uso en la misma especie o en otras especies para la enfermedad de que se trate u otra enfermedad; o
- c) si el medicamento considerado en la letra b) no existe y dentro de los límites que se deriven de la legislación del Estado miembro de que se trate, un medicamento veterinario preparado extemporáneamente por una persona autorizada para ello por la normativa nacional, con arreglo a una prescripción veterinaria.

El veterinario podrá administrar el medicamento personalmente o permitir que lo haga otra persona bajo la responsabilidad del veterinario.

2. No obstante lo dispuesto en el artículo 11, las disposiciones recogidas en el apartado 1 del presente artículo se aplicarán asimismo al tratamiento de un animal de la familia de los équidos por un veterinario, siempre que dicho animal esté declarado, de acuerdo con las Decisiones 93/623/CEE y 2000/68/CE de la Comisión, como no destinado al sacrificio para consumo humano.

3. No obstante lo dispuesto en el artículo 11 y de conformidad con el procedimiento a que se refiere el apartado 2 del artículo 89, la Comisión establecerá una lista de sustancias indispensables para el tratamiento de los équidos y para los que el tiempo de espera sea de

▼M1

al menos seis meses según el mecanismo de control previsto en las Decisiones 93/623/CEE y 2000/68/CE de la Comisión.

Artículo 11

1. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para garantizar que, si no existen medicamentos veterinarios autorizados en un Estado miembro para una enfermedad de una especie productora de alimentos, el veterinario encargado pueda, de forma excepcional y bajo su responsabilidad personal directa, en particular para evitar sufrimientos inaceptables, tratar a los animales afectados de una explotación concreta administrando:

- a) un medicamento veterinario autorizado, en el Estado miembro de que se trate, en virtud de la presente Directiva o del Reglamento (CE) nº 726/2004, para su uso en otra especie o para tratar otra enfermedad de la misma especie; o
- b) si el medicamento considerado en la letra a) no existe, bien
 - i) un medicamento de uso humano autorizado, en el Estado miembro de que se trate, en virtud de la Directiva 2001/83/CE o del Reglamento (CE) nº 726/2004; o
 - ii) un medicamento veterinario autorizado en otro Estado miembro, en virtud de la presente Directiva, para su uso en la misma especie o en otras especies productoras de alimentos para la enfermedad de que se trate u otra enfermedad; o
- c) si el medicamento considerado en la letra b) no existe y dentro de los límites que se deriven de la legislación del Estado miembro de que se trate, un medicamento veterinario preparado extemporáneamente por una persona autorizada para ello por la normativa nacional, con arreglo a una prescripción veterinaria.

El veterinario podrá administrar el medicamento personalmente o permitir que lo haga otra persona bajo la responsabilidad del veterinario.

2. Lo dispuesto en el apartado 1 se aplicará siempre y cuando las sustancias farmacológicamente activas del medicamento estén incluidas en los anexos I, II o III del Reglamento (CEE) nº 2377/90 y el veterinario fije un tiempo de espera adecuado.

Si el medicamento utilizado no indica un tiempo de espera para las especies de que se trate, el tiempo de espera especificado no deberá ser inferior a:

- 7 días: para los huevos,
- 7 días: para la leche,
- 28 días: para la carne de aves de corral y mamíferos, incluidos la grasa y los menudillos,
- 500 grados-día: para la carne de pescado.

No obstante, estos tiempos de espera específicos pueden modificarse de acuerdo con el procedimiento establecido en el apartado 2 del artículo 89.

3. En el caso de los medicamentos homeopáticos veterinarios en los que la sustancia activa figura en el anexo II del Reglamento (CEE) nº 2377/90 el tiempo de espera contemplado en el párrafo segundo del apartado 2 quedará reducido a cero.

4. Al aplicar lo dispuesto en los apartados 1 y 2, el veterinario deberá llevar un registro de toda la información pertinente, a saber: la fecha de examen de los animales, la identificación del propietario, el número de animales tratados, el diagnóstico, los medicamentos prescritos, las dosis administradas, la duración del tratamiento, así como los tiempos de espera recomendados. Tendrá esta documentación a disposición de las autoridades competentes, con fines de inspección, durante un período de al menos cinco años.

5. Sin perjuicio de las demás disposiciones de la presente Directiva, los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para la importación, distribución, dispensación e información en relación con los

▼M1

medicamentos cuya administración autoricen a animales productores de alimentos con arreglo al inciso ii) de la letra b) del apartado 1.

Artículo 12

1. Para la concesión de una autorización de comercialización de un medicamento veterinario no prevista en el procedimiento establecido por el Reglamento (CE) nº 726/2004, se deberá presentar una solicitud ante la autoridad competente del Estado miembro en cuestión.

En el supuesto de medicamentos veterinarios destinados a una o varias especies animales productoras de alimentos y cuyas sustancias farmacológicamente activas no estén aún incluidas, para la especie o especies consideradas, en los anexos I, II o III del Reglamento (CEE) nº 2377/90, la solicitud de autorización de comercialización sólo podrá presentarse tras entregar una solicitud válida para el establecimiento de límites máximos de residuos, con arreglo a lo dispuesto en dicho Reglamento. El plazo entre una solicitud válida para el establecimiento de límites máximos de residuos y una solicitud de autorización de comercialización deberá ser, como mínimo, de seis meses.

No obstante, en el supuesto de los medicamentos veterinarios a que se refiere el apartado 3 del artículo 6, podrá solicitarse una autorización de comercialización a falta de una solicitud válida de conformidad con el Reglamento (CEE) nº 2377/90. Se presentará toda la documentación científica necesaria para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento veterinario con arreglo a lo dispuesto en el apartado 3.

2. La autorización de comercialización únicamente podrá concederse a aquellos solicitantes que se encuentren establecidos en la Comunidad.

3. El expediente de la solicitud de autorización de comercialización deberá incluir toda la información administrativa y la documentación científica necesarias para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento veterinario. Este expediente deberá presentarse con arreglo al anexo I y contener, en particular, la siguiente información:

- a) nombre o razón social y domicilio o sede social de la persona responsable de la comercialización del producto y, de ser distintos, los del fabricante o de los fabricantes implicados, así como de las instalaciones donde se lleve a cabo la fabricación;
- b) denominación del medicamento veterinario;
- c) composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento veterinario, incluida su denominación común internacional (DCI) recomendada por la OMS, cuando la tenga, o su denominación química;
- d) descripción del método de fabricación;
- e) indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas;
- f) posología para las diferentes especies animales a las que esté destinado el medicamento veterinario, forma farmacéutica, modo y vía de administración y fecha de caducidad;
- g) motivos de las medidas de precaución y seguridad que deban tomarse al almacenar el medicamento veterinario, al administrarlo a los animales y al eliminar los desechos, junto con una indicación de los riesgos potenciales que el medicamento veterinario pueda representar para el medio ambiente, para la salud humana y la sanidad animal y para las plantas;
- h) indicación del tiempo de espera para los medicamentos destinados a las especies productoras de alimentos;
- i) descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante;
- j) resultados de las pruebas:
 - farmacéuticas (físico-químicas, biológicas o microbiológicas),
 - de inocuidad y de estudio de residuos,
 - preclínicas y clínicas,

▼M1

- pruebas para evaluar el riesgo que el medicamento podría representar para el medio ambiente. Este impacto se deberá estudiar y se deberán prever, caso por caso, las disposiciones particulares destinadas a limitarlo;
- k) descripción detallada del sistema de farmacovigilancia y, cuando proceda, el sistema de gestión del riesgo que instaurará el solicitante;
- l) resumen de las características del producto, con arreglo al artículo 14, una maqueta del acondicionamiento primario y del embalaje exterior del medicamento veterinario, junto con el prospecto, de conformidad con los artículos 58 a 61;
- m) un documento que atestigüe que el fabricante está autorizado en su país a elaborar el medicamento veterinario;
- n) copia de cualquier autorización previa de comercialización del medicamento veterinario en cuestión que se haya obtenido en otro Estado miembro o en un país tercero, junto con la lista de los Estados miembros en los que se esté estudiando una solicitud de autorización presentada de conformidad con la presente Directiva; copia del resumen de las características del producto propuesto por el solicitante de conformidad con el artículo 14 o aprobado por la autoridad competente del Estado miembro de conformidad con el artículo 25; y copia del prospecto propuesto, los pormenores de cualquier decisión de denegación de autorización que se haya adoptado en la Comunidad o en un país tercero y los motivos de tal decisión. Toda esta información será objeto de actualizaciones periódicas;
- o) prueba de que el solicitante cuenta con los servicios de una persona cualificada encargada de la farmacovigilancia y dispone de los medios necesarios para notificar cualquier reacción adversa que pueda presuntamente producirse ya sea en la Comunidad ya sea en terceros países;
- p) en el supuesto de medicamentos veterinarios destinados a una o varias especies productoras de alimentos y cuya sustancia o sustancias farmacológicamente activas no estén aún incluidas, para la especie o especies consideradas, en los anexos I, II o III del Reglamento (CEE) n° 2377/90, un certificado que acredite la presentación a la Agencia de una solicitud válida para el establecimiento de límites máximos de residuos, en virtud de lo dispuesto en dicho Reglamento.

Los documentos e información relativos a los resultados de las pruebas consideradas en la letra j) del párrafo primero deberán ir acompañados de resúmenes exhaustivos y críticos, elaborados con arreglo a lo dispuesto en el artículo 15.

Artículo 13

1. No obstante lo dispuesto en la letra j) del párrafo primero del apartado 3 del artículo 12, y sin perjuicio del derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial, el solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de las pruebas de inocuidad y de estudio de residuos ni de los ensayos preclínicos y clínicos si puede demostrar que el medicamento es genérico de un medicamento de referencia que está o ha sido autorizado con arreglo al artículo 5 desde hace ocho años como mínimo en un Estado miembro o en la Comunidad.

Los medicamentos genéricos veterinarios autorizados con arreglo a la presente disposición no se comercializarán hasta transcurridos diez años desde la fecha de la autorización inicial del medicamento de referencia.

El párrafo primero será también de aplicación cuando el medicamento de referencia no haya sido autorizado en el Estado miembro en que se presente la solicitud del medicamento genérico. En tal caso, el solicitante indicará en la solicitud el Estado miembro en que el medicamento esté o haya sido autorizado. A petición de la autoridad competente del Estado miembro en que se presente la solicitud, la auto-

▼M1

alidad competente del otro Estado miembro transmitirá en el plazo de un mes confirmación de que el medicamento de referencia está o ha sido autorizado, junto con la composición completa del medicamento de referencia y, en caso necesario, cualquier otra documentación pertinente.

No obstante, el período de diez años previsto en el segundo párrafo se ampliará a trece años respecto de los medicamentos veterinarios destinados a los peces, a las abejas o a otras especies designadas con arreglo al procedimiento establecido en el apartado 2 del artículo 89.

2. A efectos del presente artículo, se entenderá por:

- a) «medicamento de referencia», cualquier medicamento autorizado a efectos del artículo 5 y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 12;
- b) «medicamento genérico», cualquier medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas, y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros y los complejos o derivados de una sustancia activa se considerará que son la misma sustancia activa a menos que sus propiedades difieran significativamente por lo que respecta a seguridad o eficacia, en cuyo caso el solicitante deberá facilitar datos suplementarios para proporcionar las pruebas de seguridad y/o eficacia de la diversidad de sales, ésteres o derivados presentes en una sustancia activa autorizada. Las diversas formas farmacéuticas orales de liberación inmediata serán consideradas como una misma forma farmacéutica. No será necesario exigir al solicitante los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas.

3. En los supuestos en que el medicamento veterinario no esté incluido en la definición de medicamento genérico de la letra b) del apartado 2, o cuando la bioequivalencia no pueda ser demostrada mediante estudios de biodisponibilidad, o en caso de que se modifiquen las sustancias activas, las indicaciones terapéuticas, la dosificación, la forma farmacéutica o la vía de administración con respecto a las del medicamento de referencia, deberán facilitarse los resultados de las pruebas de inocuidad y de estudio de residuos y de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados.

4. Cuando un medicamento veterinario biológico que sea similar a un medicamento veterinario biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamentos genéricos, debido en particular a diferencias vinculadas a la materia prima o al proceso de fabricación del medicamento veterinario biológico y del medicamento veterinario biológico de referencia, deberán facilitarse los resultados de los ensayos preclínicos o clínicos adecuados relativos a dichas condiciones. El tipo y la cantidad de datos suplementarios que se habrán de aportar deberán cumplir los criterios pertinentes previstos en el anexo I y en las directrices detalladas en la materia. No será necesario facilitar los resultados de otras pruebas y ensayos del expediente correspondiente al medicamento de referencia.

5. En el supuesto de los medicamentos veterinarios destinados a una o varias especies productoras de alimentos y que contengan una nueva sustancia activa que a 30 de abril de 2004 no haya sido todavía autorizado en la Comunidad, el período de diez años previsto en el segundo párrafo del apartado 1 se prorrogará un año por cada extensión de la autorización de comercialización a otra especie animal productora de alimentos, si se autoriza dentro de los cinco años siguientes a la concesión de la autorización inicial de comercialización.

No obstante, este período no podrá ser superior a trece años en total para una autorización de comercialización que afecte a cuatro o más especies productoras de alimentos.

▼M1

La prórroga del período de diez años a once, doce o trece años para un medicamento veterinario destinado a especies productoras de alimentos sólo se concederá si el titular de la autorización de comercialización ha sido también el que ha solicitado la fijación de los límites máximos de residuos para las especies objeto de la autorización.

6. La realización de los estudios y ensayos necesarios para la aplicación de los apartados 1 a 5 y los consiguientes requisitos prácticos no se considerarán contrarios al derecho sobre patentes ni a los certificados complementarios de protección para medicamentos.

Artículo 13 bis

1. No obstante lo dispuesto en la letra j) del párrafo primero del apartado 3 del artículo 12, y sin perjuicio del Derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial, el solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de pruebas de inocuidad y de estudio de residuos, ni de los ensayos preclínicos o clínicos si puede demostrar que las sustancias activas del medicamento veterinario han tenido un uso veterinario bien establecido al menos durante diez años dentro de la Comunidad y presentan una eficacia reconocida, así como un nivel aceptable de seguridad en virtud de las condiciones previstas en el anexo I. En tal supuesto, el solicitante deberá facilitar documentación bibliográfico-científica adecuada.

2. El informe de evaluación publicado por la Agencia tras evaluar una solicitud de fijación de límites máximos de residuos en virtud del Reglamento (CEE) nº 2377/90 podrá utilizarse como documentación bibliográfico-científica, en particular por lo que respecta a las pruebas de inocuidad.

3. Si un solicitante recurre a documentación bibliográfico-científica con el fin de obtener una autorización para una especie productora de alimentos, y presenta para el mismo medicamento, con el fin de obtener una autorización para otra especie productora de alimentos, nuevos estudios de residuos en virtud del Reglamento (CEE) nº 2377/90, así como nuevos ensayos clínicos, ningún tercero podrá recurrir a dichos estudios y pruebas en el marco del artículo 13 durante un período de tres años tras la concesión de la autorización con vistas a cuya obtención se hayan realizado.

Artículo 13 ter

En el supuesto de los medicamentos veterinarios que contengan sustancias activas que entren en la composición de medicamentos veterinarios autorizados, pero que no hayan sido combinados todavía con fines terapéuticos, deberán facilitarse, con arreglo a lo dispuesto en la letra j) del apartado 3 del artículo 12, los resultados de las pruebas de inocuidad y estudio de residuos, en caso necesario, y nuevos ensayos preclínicos o clínicos relativos a la combinación, sin necesidad de facilitar documentación científica relativa a cada sustancia activa.

Artículo 13 quater

Tras la concesión de una autorización de comercialización, el titular de la misma podrá consentir en que se haga uso de la documentación farmacéutica, de inocuidad y de estudio de residuos, preclínica y clínica que obre en el expediente del medicamento veterinario para estudiar una solicitud posterior respecto de otro medicamento veterinario, si éste tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica.

Artículo 13 quinquies

No obstante lo dispuesto en la letra j) del párrafo primero del apartado 3 del artículo 12 y en circunstancias excepcionales que afecten a medicamentos inmunológicos veterinarios, el solicitante no estará obligado a facilitar los resultados de determinadas pruebas de campo realizadas en la especie destinataria si existen razones que justifiquen la no realización de las mismas, en particular otras disposiciones comunitarias.

▼M1

Artículo 14

El resumen de las características del producto contendrá los siguientes datos, en el orden que se indica a continuación:

1. denominación del medicamento veterinario seguido de la dosificación y de la forma farmacéutica;
2. composición cualitativa y cuantitativa, en términos de sustancias activas y componentes del excipiente, cuyo conocimiento sea necesario para una correcta administración del medicamento; se emplearán las denominaciones comunes o las denominaciones químicas;
3. forma farmacéutica;
4. datos clínicos:
 - 4.1. especies a las que va destinado el medicamento,
 - 4.2. indicaciones de uso, con mención de las especies a las que va destinado el medicamento,
 - 4.3. contraindicaciones,
 - 4.4. advertencias particulares según la especie animal,
 - 4.5. precauciones particulares de empleo, incluidas las precauciones específicas que deberá tomar la persona que administre el medicamento a los animales,
 - 4.6. reacciones adversas (frecuencia y gravedad),
 - 4.7. uso durante la gestación, lactancia o puesta,
 - 4.8. interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción,
 - 4.9. posología y vía de administración,
 - 4.10. sobredosis (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario,
 - 4.11. tiempo de espera para los diferentes alimentos, incluidos aquellos para los que el tiempo de espera es nulo;
5. propiedades farmacológicas:
 - 5.1. propiedades farmacodinámicas,
 - 5.2. propiedades farmacocinéticas;
6. datos farmacéuticos:
 - 6.1. lista de excipientes,
 - 6.2. principales incompatibilidades,
 - 6.3. plazo de caducidad, en caso necesario tras la reconstitución del medicamento o cuando se abra por primera vez el acondicionamiento primario,
 - 6.4. precauciones especiales de conservación,
 - 6.5. naturaleza y composición del acondicionamiento primario,
 - 6.6. precauciones especiales que deban observarse para eliminar el medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su utilización;
7. titular de la autorización de comercialización;
8. número o números de la autorización de comercialización;
9. fecha de primera autorización o fecha de renovación de la autorización;
10. fecha de revisión del texto.

Para autorizaciones conforme al artículo 13, no es necesario que se incluyan aquellas partes del resumen de las características del medicamento de referencia que se refieren a las indicaciones o formas de dosificación que estuvieran todavía cubiertas por el derecho de patentes en el momento en que el medicamento genérico fue comercializado.

▼ M1*Artículo 15*

1. El solicitante velará por que los resúmenes exhaustivos y críticos a que se refiere el párrafo segundo del apartado 3 del artículo 12 sean elaborados y firmados por expertos que posean las cualificaciones técnicas o profesionales necesarias, que deberán constar en un breve *currículum vitae*, antes de ser presentados a las autoridades competentes.
2. Las personas que posean las cualificaciones técnicas o profesionales consideradas en el apartado 1 deberán justificar el recurso eventual a la documentación bibliográfica-científica considerada en el apartado 1 del artículo 13 *bis* en las condiciones previstas en el anexo I.
3. Un breve *currículum vitae* de las personas consideradas en el apartado 1 deberá figurar anejo a los resúmenes exhaustivos y críticos.

▼ B

CAPÍTULO 2

Disposiciones particulares aplicables a los medicamentos homeopáticos veterinarios▼ M1*Artículo 16*

1. Los Estados miembros velarán por que los medicamentos homeopáticos veterinarios que se fabriquen y comercialicen en la Comunidad se registren o autoricen con arreglo a lo dispuesto en los artículos 17, 18 y 19, excepto cuando dichos medicamentos veterinarios sean objeto de un registro o autorización concedidos con arreglo a la legislación nacional hasta el 31 de diciembre de 1993. En el caso de los medicamentos homeopáticos registrados de conformidad con los artículos 17, se aplicarán el artículo 32 y los apartados 1 a 3 del artículo 33.
2. Los Estados miembros establecerán un procedimiento de registro simplificado especial de los medicamentos homeopáticos veterinarios a que se refiere el artículo 17.
3. No obstante lo dispuesto en el artículo 10, podrán administrarse bajo la responsabilidad de un veterinario medicamentos veterinarios homeopáticos a animales no productores de alimentos.
4. No obstante lo dispuesto en los apartados 1 y 2 del artículo 11, los Estados miembros permitirán que se administren, bajo la responsabilidad de un veterinario, medicamentos veterinarios homeopáticos destinados a especies productoras de alimentos cuyos componentes activos figuren en el anexo II del Reglamento (CEE) n° 2377/90. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias con objeto de controlar el uso de medicamentos veterinarios homeopáticos registrados o autorizados en otro Estado miembro de conformidad con la presente Directiva para su uso en las mismas especies.

▼ B*Artículo 17*▼ M1

1. Sin perjuicio de las disposiciones relativas al establecimiento de límites máximos de residuos para las sustancias farmacológicamente activas destinadas a animales productores de alimentos del Reglamento (CEE) n° 2377/90, sólo podrán acogerse a un procedimiento de registro simplificado especial los medicamentos homeopáticos veterinarios que cumplan todas las condiciones que a continuación se exponen:
 - a) vía de administración descrita por la Farmacopea europea o, en su defecto, por las farmacopeas utilizadas actualmente de forma oficial en los Estados miembros,
 - b) ausencia de indicación terapéutica particular en la etiqueta o en toda la información relativa al medicamento veterinario,

▼M1

- c) grado de dilución suficiente para garantizar la inocuidad del medicamento; en particular, el medicamento no deberá contener más de una parte por 10 000 de tintura madre.

Si así lo justifican los nuevos conocimientos científicos, se podrá adaptar lo dispuesto en las letras b) y c) del párrafo primero, de conformidad con el procedimiento considerado en el apartado 2 del artículo 89.

Los Estados miembros establecerán, en el momento del registro, la clasificación en materia de dispensación del medicamento.

▼B

2. Los criterios y las normas de procedimiento previstos en el Capítulo 3, con excepción del artículo 25, serán de aplicación por analogía al procedimiento de registro simplificado especial de los medicamentos homeopáticos veterinarios mencionados en el apartado 1, con excepción de la prueba del efecto terapéutico.

▼M1**▼B***Artículo 18*

La solicitud de registro simplificado especial podrá abarcar toda una serie de medicamentos obtenidos a partir de la(s) misma(s) cepa(s) homeopática(s). A dicha solicitud se adjuntarán los documentos siguientes, a fin de demostrar, principalmente, la calidad farmacéutica y la homogeneidad de los lotes de fabricación de dichos medicamentos:

- denominación científica, u otra denominación que figure en una farmacopea, de la(s) cepa(s) homeopática(s), con mención de las distintas vías de administración, formas farmacéuticas y grados de dilución que vayan a registrarse;
- informe en el que se describa la obtención y el control de la cepa o cepas y se justifique su carácter homeopático, basándose en una bibliografía apropiada; en el caso de medicamentos homeopáticos veterinarios que contengan sustancias biológicas, una descripción de las medidas adoptadas para garantizar la eliminación de cualquier agente patógeno;

▼M1

- expediente de fabricación y control de cada forma farmacéutica y descripción del método de dilución y potenciación;

▼B

- autorización para fabricar los medicamentos de que se trate;
- copia de los registros o autorizaciones obtenidos, en su caso, para esos mismos medicamentos en otros Estados miembros;

▼M1

- una o varias maquetas del embalaje exterior y del acondicionamiento primario de los medicamentos que vayan a registrarse;

▼B

- información sobre la estabilidad del medicamento;

▼M1

- tiempo de espera propuesto, acompañado de todas las justificaciones necesarias.

Artículo 19

1. Los medicamentos homeopáticos veterinarios distintos de los considerados en el apartado 1 del artículo 17 se autorizarán con arreglo a los artículos 12, 13 *bis*, 13 *ter*, 13 *quater*, 13 *quinqües* y 14.

2. Los Estados miembros podrán instaurar o mantener en sus respectivos territorios normas específicas para las pruebas de inocuidad y ensayos preclínicos y clínicos de los medicamentos homeopáticos veterinarios destinados a animales de compañía y a especies exóticas no productoras de alimentos distintos de los considerados en el apartado 1 del artículo 17, con arreglo a los principios y particularidades de la medicina homeopática de cada Estado miembro. En ese caso, el Estado

▼ M1

miembro de que se trate notificará a la Comisión las normas específicas vigentes.

▼ B*Artículo 20*

El presente capítulo no será aplicable a los medicamentos veterinarios inmunológicos.

Las disposiciones de los títulos VI y VII serán aplicables a los medicamentos homeopáticos veterinarios.

CAPÍTULO 3

Procedimiento relativo a la autorización de comercialización▼ M1*Artículo 21*

1. Los Estados miembros adoptarán todas las medidas oportunas para garantizar que el procedimiento para conceder una autorización de comercialización de un medicamento veterinario se haya completado dentro del plazo máximo de los doscientos diez días siguientes a la presentación de una solicitud válida.

Las solicitudes de autorización de comercialización de un medicamento veterinario en varios Estados miembros se presentarán con arreglo a los artículos 31 a 43.

2. Cuando un Estado miembro tuviere conocimiento de que en otro Estado miembro se está estudiando una solicitud de autorización de comercialización de un mismo medicamento, el Estado miembro interesado se abstendrá de evaluar la solicitud e informará al solicitante de que los artículos 31 a 43 son de aplicación.

Artículo 22

Si se informare a un Estado miembro, de conformidad con la letra n) del apartado 3 del artículo 12, de que otro Estado miembro ha autorizado un medicamento veterinario respecto del cual se haya presentado una solicitud de autorización de comercialización en el Estado miembro interesado, dicho Estado miembro rechazará la solicitud, salvo en el caso de que ésta se haya presentado de conformidad con lo dispuesto en los artículos 31 a 43.

Artículo 23

Para instruir la solicitud presentada en virtud de los artículos 12 a 13 *quinquies*, la autoridad competente de un Estado miembro:

1. deberá verificar la conformidad del expediente presentado con lo dispuesto en los artículos 12 a 13 *quinquies* y examinar si se cumplen las condiciones de concesión de la autorización de comercialización;
2. podrá someter el medicamento veterinario, sus materias primas y, si resultase necesario, los productos intermedios u otros componentes, al control de un laboratorio oficial de control de medicamentos o un laboratorio designado por un Estado miembro a tal efecto, con el fin de asegurarse de que los métodos de control utilizados por el fabricante y descritos en el expediente de solicitud, de conformidad con la letra i) del párrafo primero del apartado 3 del artículo 12, son satisfactorios;
3. podrá comprobar igualmente, en particular mediante la consulta del laboratorio nacional o comunitario de referencia, que el método analítico de detección de residuos, presentado por el solicitante a los fines del segundo guión de la letra j) del apartado 3 del artículo 12 es satisfactorio;
4. en su caso, podrá exigir al solicitante que complete el expediente en lo referente a los elementos mencionados en los artículos 12, 13 *bis*, 13 *ter*, 13 *quater* y 13 *quinquies*; cuando la autoridad competente

▼M1

alegue dicha facultad, los plazos previstos en el artículo 21 quedarán en suspenso hasta que hayan sido facilitados los datos complementarios requeridos; de la misma manera, dichos plazos quedarán en suspenso durante el tiempo concedido, en su caso, al solicitante para presentar alegaciones orales o escritas.

▼B*Artículo 24*

Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas a fin de que:

- a) las autoridades competentes verifiquen que los fabricantes y los importadores de medicamentos veterinarios procedentes de terceros países estén en condiciones de realizar la fabricación en la observancia de las indicaciones facilitadas en aplicación de la letra d) del apartado 3 del artículo 12 y/o de efectuar los controles según los métodos descritos en el expediente de conformidad con la letra i) del apartado 3 del artículo 12;
- b) las autoridades competentes podrán autorizar a los fabricantes y a los importadores de medicamentos veterinarios procedentes de terceros países, en casos justificados, a hacer efectuar por terceros determinadas fases de la fabricación y/o determinados controles previstos en la letra a); en dicho caso, las verificaciones de las autoridades competentes se efectuarán igualmente en dichos establecimientos.

▼M1*Artículo 25*

1. Al expedir una autorización de comercialización, la autoridad competente comunicará al titular el resumen de las características del producto que haya aprobado.
2. La autoridad competente adoptará las medidas necesarias para que la información relativa al medicamento veterinario, en particular su etiquetado y prospecto, concuerde con el resumen de características del producto que se haya aprobado cuando se concedió la autorización o posteriormente.
3. La autoridad competente pondrá sin demora a disposición del público la autorización de comercialización, junto con el resumen de características del producto correspondiente a cada uno de los medicamentos veterinarios que haya autorizado.
4. La autoridad competente elaborará un informe de evaluación y unos comentarios sobre el expediente por lo que se refiere a los resultados de las pruebas farmacéuticas, de inocuidad y de estudio de residuos, así como de los ensayos preclínicos y clínicos del medicamento veterinario de que se trate. El informe de evaluación se actualizará siempre que se disponga de nuevos datos que sean importantes para evaluar la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento veterinario de que se trate.

La autoridad competente pondrá sin demora a disposición del público el informe de evaluación y los fundamentos de su dictamen, previa supresión de cualquier información comercial de carácter confidencial.

▼B*Artículo 26***▼M1**

1. La autorización de comercialización podrá ir acompañada de la obligación, para el titular de la misma, de mencionar en el acondicionamiento primario, en el embalaje exterior, o en ambos, y en el prospecto, cuando éste último sea exigido, otras indicaciones esenciales para la seguridad o para la protección de la salud, incluidas las precauciones particulares de empleo y otras advertencias que resulten de las pruebas clínicas y farmacológicas consideradas en la letra j) del apartado 3 del artículo 12 y en los artículos 13 a 13 *quinqüies*, o que, tras

▼M1

la comercialización, se deriven de la experiencia adquirida en el empleo del medicamento veterinario.

3. En circunstancias excepcionales y previa consulta al solicitante, podrá concederse una autorización supeditada al requisito de que el solicitante presente procedimientos específicos, en particular con respecto a la seguridad del medicamento veterinario, a la notificación a las autoridades competentes de cualquier incidente relacionado con su uso y a las medidas que deban adoptarse. Estas autorizaciones sólo podrán concederse cuando existan razones objetivas y verificables para ello. El mantenimiento de la autorización se vinculará a la revisión anual de dichas condiciones.

▼B*Artículo 27*

1. Tras la expedición de una autorización de comercialización, el titular deberá tener en cuenta, por lo que respecta a los métodos de fabricación y de control a que se refieren las letras d) e i) del apartado 3 del artículo 12, los avances científicos y técnicos e introducir las modificaciones necesarias para que el medicamento veterinario sea fabricado y controlado según métodos científicos generalmente aceptados.

Dichas modificaciones estarán supeditadas a la aprobación de la autoridad competente del Estado miembro interesado.

▼M1

2. La autoridad competente podrá exigir al titular de la autorización de comercialización que facilite sustancias en las cantidades necesarias para proceder a los controles destinados a detectar la presencia de residuos en los medicamentos veterinarios en cuestión.

Si así lo solicita la autoridad competente, el titular de la autorización de comercialización aportará sus conocimientos técnicos para facilitar la aplicación del método analítico de detección de residuos en los medicamentos veterinarios en el laboratorio nacional de referencia designado en virtud de lo dispuesto en la Directiva 96/23/CE del Consejo, de 29 de abril de 1996, relativa a las medidas de control aplicables respecto de determinadas sustancias y sus residuos en los animales vivos y sus productos ⁽¹⁾.

3. El titular de la autorización de comercialización comunicará inmediatamente a la autoridad competente cualquier nuevo elemento que pueda conllevar una modificación de los datos o los documentos a que se refieren el apartado 3 del artículo 12, los artículos 13, 13 *bis*, 13 *ter* y 14 o el anexo I.

En particular, el titular de la autorización de comercialización comunicará inmediatamente a la autoridad competente cualquier prohibición o restricción impuesta por la autoridad competente de un país en que se comercialice el medicamento veterinario, o cualquier nuevo elemento que pudiera influir en la evaluación de los beneficios y riesgos del medicamento veterinario de que se trate.

Para poder evaluar permanentemente la relación beneficio-riesgo, la autoridad competente podrá pedir en cualquier momento al titular de la autorización de comercialización que transmita información acreditativa de que la relación beneficio-riesgo sigue siendo favorable.

5. El titular de la autorización de comercialización informará inmediatamente a las autoridades competentes, para su autorización, de cualquier modificación que se proponga hacer de los datos y documentos previstos en los artículos 12 a 13 *quinquies*.

⁽¹⁾ DO L 125 de 23.5.1996, p. 10. Directiva modificada por el Reglamento (CE) n° 806/2003 (DO L 122 de 16.5.2003, p. 1).

▼ M1*Artículo 27 bis*

Tras la concesión de una autorización de comercialización, el titular de la misma informará a la autoridad competente del Estado miembro que la haya concedido de la fecha de comercialización efectiva del medicamento veterinario en dicho Estado miembro, teniendo en cuenta las diferentes presentaciones autorizadas.

Asimismo, el titular notificará a la autoridad competente cualquier posible cese de comercialización del medicamento en ese Estado miembro, ya sea de forma temporal o permanente. Salvo en circunstancias excepcionales, dicha notificación tendrá lugar como mínimo dos meses antes de la interrupción de la comercialización del medicamento.

A petición de la autoridad competente, en particular en el marco de la farmacovigilancia, el titular de la autorización de comercialización facilitará a dicha autoridad todos los datos relativos al volumen de ventas del medicamento veterinario, así como cualquier dato de que disponga en relación con el volumen de las prescripciones.

Artículo 28

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en los apartados 4 y 5, las autorizaciones de comercialización tendrán una validez de cinco años.
2. Las autorizaciones podrán renovarse al cabo de cinco años con arreglo a una nueva evaluación de la relación beneficio-riesgo.

Para ello, como mínimo seis meses antes de cesar la validez de la autorización de comercialización con arreglo al apartado 1, el titular de la misma presentará una lista consolidada de todos los documentos presentados por lo que respecta a la calidad, seguridad y eficacia, que incluirá todas las variaciones introducidas desde que se concedió la autorización de comercialización. La autoridad competente podrá pedir en cualquier momento al solicitante que presente los documentos recogidos en la lista.

3. Una vez renovada, la autorización de comercialización tendrá una validez ilimitada, a menos que la autoridad competente, por razones justificadas relativas a la farmacovigilancia, decida llevar a cabo una renovación por cinco años con arreglo al apartado 2.
4. Toda autorización que no vaya seguida de una comercialización efectiva del medicamento veterinario autorizado en el Estado miembro que la concedió en los tres años siguientes a su concesión perderá su validez.
5. Cuando un medicamento veterinario autorizado, comercializado previamente en el Estado miembro que concedió la autorización, deje de encontrarse de forma efectiva en el mercado de dicho Estado miembro durante tres años consecutivos, perderá su validez la autorización concedida para dicho medicamento.
6. En circunstancias excepcionales y por motivos de salud pública o sanidad animal, la autoridad competente podrá conceder exenciones respecto de los apartados 4 y 5. Dichas exenciones se justificarán debidamente.

▼ B*Artículo 29*

La autorización no afectará a la responsabilidad de derecho común del fabricante y, en su caso, del titular de la autorización de comercialización.

▼ M1*Artículo 30*

Se denegará la autorización de comercialización si el expediente presentado a las autoridades competentes no se ajusta a los artículos 12 a 13 *quinquies* ni al artículo 15.

▼ **M1**

Se denegará asimismo la autorización cuando, tras la verificación de los documentos e información enumerados en el artículo 12 y en el apartado 1 del artículo 13, resulte evidente:

- a) que la relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario no es favorable en las condiciones de empleo autorizadas; cuando la solicitud se refiera a medicamentos veterinarios de uso zootecnológico se tendrán especialmente en cuenta los beneficios en materia de salud y bienestar de los animales, así como de inocuidad para el consumidor; o
- b) que el medicamento veterinario no tiene efecto terapéutico o que éste está insuficientemente justificado por el solicitante respecto de la especie animal que deba someterse al tratamiento; o
- c) que el medicamento veterinario no tiene la composición cualitativa o cuantitativa declarada; o
- d) que el tiempo de espera indicado por el solicitante es insuficiente para que los productos alimenticios procedentes del animal tratado no contengan residuos que puedan presentar peligros para la salud del consumidor, o esté insuficientemente justificado; o
- e) que el etiquetado o el prospecto propuestos por el solicitante no cumplen lo dispuesto en la presente Directiva; o
- f) que el medicamento veterinario se presenta a la venta para una utilización prohibida en virtud de otras disposiciones comunitarias.

Sin embargo, cuando un marco normativo comunitario esté aún en vías de adopción, la autoridad competente podrá denegar la autorización de un medicamento veterinario, si dicha medida fuese necesaria para garantizar la protección de la salud pública, de los consumidores o de la sanidad animal.

El solicitante o el titular de la autorización de comercialización será responsable de la exactitud de los documentos y datos presentados.

CAPÍTULO 4

Procedimiento de reconocimiento mutuo y procedimiento descentralizado

Artículo 31

1. Se creará un grupo de coordinación a fin de examinar las cuestiones relacionadas con la autorización de comercialización de los medicamentos veterinarios en dos o más Estados miembros, de conformidad con los procedimientos previstos en el presente capítulo. La Agencia asumirá las labores de secretaría de este grupo de coordinación.
2. El grupo de coordinación estará compuesto por un representante de cada Estado miembro, nombrado para un período renovable de tres años. Los miembros del grupo de coordinación podrán ir acompañados de expertos.
3. El grupo de coordinación elaborará su propio reglamento interno, que entrará en vigor previo dictamen favorable de la Comisión. Dicho reglamento interno se hará público.

Artículo 32

1. Con vistas a la concesión de una autorización de comercialización de un medicamento veterinario en más de un Estado miembro, el solicitante presentará una solicitud basada en un expediente idéntico en estos Estados miembros. El expediente incluirá toda la información administrativa y la documentación científica y técnica descrita en los artículos 12 a 14. La documentación presentada incluirá también una lista de los Estados miembros afectados por la solicitud.

El solicitante pedirá a un Estado miembro que actúe como Estado miembro de referencia y prepare un informe de evaluación sobre el medicamento veterinario, de conformidad con los apartados 2 o 3.

▼M1

En su caso, el informe de evaluación contendrá un análisis a efectos del apartado 5 del artículo 13, o del apartado 3 del artículo 13 *bis*.

2. Si el medicamento veterinario hubiera ya recibido una autorización de comercialización en el momento de la solicitud, los Estados miembros afectados reconocerán la autorización de comercialización concedida por el Estado miembro de referencia. Para ello, el titular de la autorización de comercialización solicitará al Estado miembro de referencia, bien que prepare un informe de evaluación del medicamento, bien, en caso necesario, que actualice un informe de evaluación existente. El Estado miembro de referencia preparará o actualizará el informe de evaluación en un plazo de noventa días a partir de la recepción de la solicitud válida. El informe de evaluación, así como el resumen de las características del producto y el etiquetado y el prospecto aprobados, se enviarán a los Estados miembros afectados y al solicitante.

3. Si el medicamento veterinario no hubiera recibido una autorización de comercialización en el momento de la solicitud, el solicitante pedirá al Estado miembro de referencia que prepare un proyecto de informe de evaluación, un proyecto de resumen de las características del producto y un proyecto de etiquetado y de prospecto. El Estado miembro de referencia preparará estos proyectos de documentos en un plazo de ciento veinte días a partir de la recepción de la solicitud válida y los transmitirá a los Estados miembros afectados y al solicitante.

4. En un plazo de noventa días a partir de la recepción de los documentos a que se refieren los apartados 2 y 3, los Estados miembros afectados aprobarán el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto, e informarán de ello al Estado miembro de referencia. Este último hará constar el acuerdo general, cerrará el procedimiento e informará de ello al solicitante.

5. Cada Estado miembro en el que se haya presentado una solicitud con arreglo al apartado 1 adoptará una decisión de conformidad con el informe de evaluación y el resumen de las características del producto y el etiquetado y el prospecto aprobados en un plazo de treinta días a partir de la comprobación del acuerdo general.

Artículo 33

1. Si, en el plazo previsto en el apartado 4 del artículo 32, un Estado miembro no puede aprobar el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto, debido a un riesgo potencial grave para la salud humana o la sanidad animal o para el medio ambiente, motivará su decisión de forma detallada y comunicará sus razones al Estado miembro de referencia, a los otros Estados miembros interesados y al solicitante. Los elementos de desacuerdo se comunicarán inmediatamente al grupo de coordinación.

Si un Estado miembro ante el que se haya presentado una solicitud alega los motivos considerados en el apartado 1 del artículo 71, dejará de considerarse Estado miembro interesado a efectos del presente capítulo.

2. La Comisión adoptará directrices para definir los riesgos potenciales graves para la salud humana, la sanidad animal o el medio ambiente.

3. Todos los Estados miembros considerados en el apartado 1 harán todo lo posible para ponerse de acuerdo, en el marco del grupo de coordinación, sobre las medidas que deban adoptarse. Ofrecerán al solicitante la posibilidad de expresar su punto de vista oralmente o por escrito. Si en un plazo de sesenta días a partir de la comunicación al grupo de coordinación de los elementos de desacuerdo los Estados miembros llegan a un acuerdo, el Estado miembro de referencia hará constar el acuerdo general, cerrará el procedimiento e informará de ello al solicitante. Se aplicará en ese caso el apartado 5 del artículo 32.

▼M1

4. Si en el plazo de sesenta días los Estados miembros no llegan a un acuerdo, se informará inmediatamente de ello a la Agencia con el fin de aplicar el procedimiento previsto en los artículos 36, 37 y 38. Se transmitirá a la Agencia una descripción pormenorizada de las cuestiones sobre las que los Estados miembros no han podido alcanzar un acuerdo y las razones de su desacuerdo. Se enviará al solicitante una copia de esta información.

5. Tan pronto como el solicitante haya sido informado de que el asunto se ha sometido a la Agencia, enviará a ésta inmediatamente una copia de la información y documentos considerados en el párrafo primero del apartado 1 del artículo 32.

6. En el supuesto considerado en el apartado 4, los Estados miembros que hayan aprobado el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto del Estado miembro de referencia podrán, a petición del solicitante, autorizar la comercialización del medicamento veterinario sin esperar al resultado del procedimiento a que se refiere el artículo 36. En este caso, la autorización se concederá sin perjuicio del resultado de dicho procedimiento.

Artículo 34

1. Cuando un medicamento veterinario haya sido objeto de varias solicitudes de autorización de comercialización, presentadas de conformidad con los artículos 12 a 14, y los Estados miembros hayan adoptado decisiones divergentes en relación con la autorización del medicamento, o con la suspensión de ésta o su revocación, cualquier Estado miembro, la Comisión o el titular de la autorización de comercialización podrán recurrir al Comité de Medicamentos de Uso Veterinario, en lo sucesivo denominado «el Comité», a fin de que se aplique el procedimiento previsto en los artículos 36, 37 y 38.

2. Con objeto de fomentar la armonización de los medicamentos veterinarios autorizados en la Comunidad y reforzar la eficacia de las disposiciones de los artículos 10 y 11, los Estados miembros transmitirán al grupo de coordinación, a más tardar el 30 de abril de 2005, una lista de medicamentos veterinarios respecto de los cuales deban elaborarse resúmenes armonizados de las características del producto.

El grupo de coordinación establecerá una lista de medicamentos, teniendo en cuenta las propuestas presentadas por los Estados miembros, y la transmitirá a la Comisión.

Los medicamentos que figuren en dicha lista estarán sujetos a lo dispuesto en el apartado 1 según el calendario elaborado conjuntamente con la Agencia.

La Comisión, en colaboración con la Agencia y teniendo en cuenta la opinión de las partes interesadas, adoptará la lista definitiva y el calendario.

Artículo 35

1. En casos específicos que presenten un interés comunitario, los Estados miembros, la Comisión, el solicitante o el titular de la autorización de comercialización recurrirán al Comité a fin de que se aplique el procedimiento previsto en los artículos 36, 37 y 38 antes de que se adopte una decisión acerca de una solicitud de autorización de comercialización, o acerca de la suspensión o revocación de una autorización, o de cualquier otra modificación de los términos en los que esté formulada una autorización de comercialización, que resulte necesaria, especialmente para tener en cuenta la información recogida con arreglo a lo dispuesto en el título VII.

El Estado miembro interesado o la Comisión identificarán con claridad la cuestión que se somete a la consideración del Comité e informarán de ello al solicitante o al titular de la autorización de comercialización.

▼ **M1**

Los Estados miembros y el solicitante o el titular de la autorización de comercialización facilitarán al Comité toda la información disponible sobre la cuestión.

2. Si el recurso al Comité tiene por objeto una serie de medicamentos o una categoría terapéutica, la Agencia podrá limitar el procedimiento a determinadas partes de la autorización.

En este caso, el artículo 39 sólo se aplicará a estos medicamentos si están amparados por el procedimiento de autorización de comercialización considerado en el presente capítulo.

Artículo 36

1. Cuando se haga referencia al procedimiento previsto en el presente artículo, el Comité deliberará y emitirá un dictamen motivado en un plazo de sesenta días a partir de la fecha en que le fue sometida la cuestión.

No obstante, en los casos sometidos al Comité con arreglo a los artículos 34 y 35, el Comité podrá prorrogar este plazo por un período suplementario que podrá llegar a noventa días, teniendo en cuenta la opinión de los titulares de la autorización de comercialización interesados.

En caso de urgencia, y a propuesta de su presidente, el Comité podrá decidir un plazo más corto.

2. Con objeto de estudiar el asunto, el Comité designará a uno de sus miembros en calidad de ponente. El Comité podrá nombrar asimismo a expertos independientes para que le asesoren en cuestiones específicas. Al nombrar a esos expertos, el Comité definirá sus funciones y especificará los plazos para la realización de dichas funciones.

3. Antes de emitir su dictamen, el Comité ofrecerá al solicitante o al titular de la autorización de comercialización la posibilidad de presentar alegaciones orales o escritas en un plazo que especificará el Comité.

El dictamen del Comité irá acompañado del proyecto de resumen de las características del producto y de los proyectos de etiquetado y de prospecto.

En caso necesario, el Comité podrá invitar a cualquier otra persona a que le proporcione información sobre la materia.

El Comité podrá dejar en suspenso el plazo considerado en el apartado 1, a fin de que el solicitante o el titular de la autorización de comercialización puedan preparar sus alegaciones.

4. La Agencia informará inmediatamente al solicitante o al titular de la autorización de comercialización cuando del dictamen del Comité resulte que:

- la solicitud no cumple los criterios para su autorización, o
- debe modificarse el resumen de las características del producto propuesto por el solicitante o por el titular de la autorización de comercialización, tal como se indica en el artículo 14, o
- la autorización debe concederse supeditada a las condiciones que se consideren imprescindibles para el uso seguro y eficaz del medicamento veterinario, incluida la farmacovigilancia, o
- debe suspenderse, variarse o revocarse una autorización de comercialización.

En un plazo de quince días a partir de la recepción del dictamen, el solicitante o el titular de la autorización de comercialización podrá notificar por escrito a la Agencia su intención de pedir un reexamen del dictamen. En tal caso, transmitirá a ésta detalladamente, en un plazo de sesenta días a partir de la recepción del dictamen, los motivos de su petición.

En un plazo de sesenta días a partir de la recepción de los motivos de la petición, el Comité reexaminará su dictamen de conformidad con el

▼M1

párrafo cuarto del apartado 1 del artículo 62 del Reglamento (CE) nº 726/2004. El Comité adjuntará sus conclusiones motivadas al informe de evaluación considerado en el apartado 5 del presente artículo.

5. En un plazo de quince días a partir de su adopción, la Agencia presentará el dictamen definitivo del Comité a los Estados miembros, a la Comisión y al solicitante o al titular de la autorización de comercialización, junto con un informe en el que se explique la evaluación del medicamento veterinario y se expongan las razones en las que se basan sus conclusiones.

En el supuesto de un dictamen favorable a la concesión o mantenimiento de una autorización de comercialización, se adjuntarán al dictamen los documentos siguientes:

- a) un resumen de las características del producto, tal como se indica en el artículo 14; de ser necesario, el resumen reflejará las diferencias de las condiciones veterinarias en los Estados miembros;
- b) las condiciones bajo las que se conceda la autorización conforme se define en el apartado 4;
- c) una descripción de las condiciones o limitaciones que puedan recomendarse para el uso seguro y eficaz del medicamento veterinario;
- d) los proyectos de etiquetado y de prospecto.

Artículo 37

En un plazo de quince días a partir de la recepción del dictamen, la Comisión elaborará un proyecto de la decisión que deba adoptarse con respecto a la solicitud, teniendo en cuenta la legislación comunitaria.

En el supuesto de un proyecto de decisión que prevea la concesión de la autorización de comercialización, se adjuntarán al mismo los documentos mencionados en el párrafo segundo del apartado 5 del artículo 36.

En el supuesto excepcional de que un proyecto de decisión no se ajuste al dictamen de la Agencia, la Comisión adjuntará también una exposición detallada de los motivos de las diferencias.

El proyecto de decisión se enviará a los Estados miembros y al solicitante o al titular de la autorización de comercialización.

▼B*Artículo 38***▼M1**

1. La Comisión tomará una decisión definitiva con arreglo al procedimiento contemplado en el apartado 3 del artículo 89 y en un plazo de quince días tras la finalización del procedimiento.

▼B

2. Las normas de procedimiento del Comité permanente establecido en el apartado 1 del artículo 89 se modificarán para tener en cuenta las tareas que le corresponden de conformidad con el presente Capítulo.

Tales adaptaciones incluirán las siguientes disposiciones:

- salvo en los casos contemplados en el párrafo tercero del artículo 37, el dictamen del Comité permanente se facilitará por escrito;

▼M1

- los Estados miembros dispondrán de un plazo de veintidós días para transmitir por escrito a la Comisión sus observaciones sobre el proyecto de decisión. No obstante, en los casos en que sea urgente adoptar una decisión, el Presidente podrá fijar un plazo más breve en función de la urgencia. Salvo en circunstancias excepcionales, este plazo no deberá ser inferior a cinco días;

▼M1

— los Estados miembros podrán optar por presentar por escrito una solicitud para que el proyecto de decisión sea examinado por el Comité permanente, reunido en sesión plenaria.

▼B

En caso de que, a juicio de la Comisión, las observaciones por escrito de un Estado miembro planteen nuevas cuestiones importantes de índole científica o técnica que no se hayan abordado en el dictamen de la Agencia, el presidente interrumpirá el procedimiento y devolverá la solicitud a la Agencia para un nuevo examen.

La Comisión adoptará las medidas necesarias para la aplicación del presente apartado, de conformidad con el procedimiento establecido en el apartado 2 del artículo 89.

▼M1

3. La decisión considerada en el apartado 1 se comunicará a todos los Estados miembros y se transmitirá para información al titular de la autorización de comercialización o al solicitante. Los Estados miembros interesados y el Estado miembro de referencia concederán o revocarán la autorización de comercialización o introducirán en ella las modificaciones que sean necesarias para ajustarse a la decisión en un plazo de treinta días tras la notificación de ésta y harán referencia a la misma. Informarán de ello a la Comisión y a la Agencia.

▼B*Artículo 39*

1. Toda solicitud presentada por el titular de la autorización de comercialización para modificar una autorización de comercialización concedida según lo dispuesto en el presente Capítulo deberá presentarse a todos los Estados miembros que hubieren autorizado previamente el medicamento veterinario de que se trate.

La Comisión, en consulta con la Agencia, adoptará las disposiciones adecuadas para el examen de las modificaciones introducidas en los términos de una autorización de comercialización.

▼M1**▼B**

La Comisión adoptará dichas disposiciones por medio de un reglamento de aplicación, con arreglo al procedimiento establecido en el apartado 2 del artículo 89.

2. En caso de arbitraje sometido a la Comisión, los procedimientos establecidos en los artículos 36, 37 y 38 se aplicarán por analogía a las modificaciones de las autorizaciones de comercialización.

Artículo 40

1. Cuando un Estado miembro considere que la modificación de los términos de una autorización de comercialización concedida según lo dispuesto en el presente capítulo, o su suspensión o retirada, son necesarias para proteger la salud humana o animal o el medio ambiente, someterá sin demora el asunto a la Agencia para que se apliquen los procedimientos establecidos en los artículos 36, 37 y 38.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 35, en casos excepcionales, cuando sea indispensable una acción urgente para proteger la salud humana o animal o el medio ambiente y hasta que se adopte una decisión definitiva, un Estado miembro podrá suspender la comercialización y la utilización en su territorio del medicamento veterinario de que se trate. Informará a la Comisión y a los demás Estados miembros de los motivos de dicha medida, a más tardar, el día hábil siguiente.

Artículo 41

Los artículos 39 y 40 se aplicarán por analogía a los medicamentos autorizados por los Estados miembros previo dictamen del Comité

▼B

emitido según lo dispuesto en el artículo 4 de la Directiva 87/22/CEE antes del 1 de enero de 1995.

Artículo 42

1. La Agencia publicará un informe anual sobre el funcionamiento de los procedimientos descritos en el presente Capítulo que remitirá para información al Parlamento Europeo y al Consejo.

▼M1

2. La Comisión publicará, al menos cada diez años, un informe sobre la experiencia adquirida tras la aplicación de los procedimientos establecidos en el presente capítulo y propondrá las modificaciones que sean necesarias para mejorar dichos procedimientos. La Comisión presentará dicho informe al Parlamento Europeo y al Consejo.

Artículo 43

Los apartados 4, 5 y 6 del artículo 33 y los artículos 34 a 38 no se aplicarán a los medicamentos veterinarios homeopáticos considerados en el artículo 17.

Los artículos 32 a 38 no se aplicarán a los medicamentos veterinarios homeopáticos considerados en el apartado 2 del artículo 19.

▼B

TÍTULO IV

FABRICACIÓN E IMPORTACIÓN*Artículo 44*

1. Los Estados miembros tomarán todas las medidas necesarias para que la fabricación de medicamentos veterinarios en su territorio esté subordinada a la posesión de una autorización. Esta autorización de fabricación también se exigirá para los medicamentos veterinarios destinados a la exportación.

2. La autorización mencionada en el apartado 1 será exigida tanto para la fabricación total o parcial como para las operaciones de división, de envasado o de presentación.

Sin embargo, dicha autorización no será exigida para las preparaciones, divisiones, cambios en el envasado o en la presentación, en la medida en que dichas operaciones sean ejecutadas, únicamente para la dispensación al por menor, por farmacéuticos en un despacho o por otras personas legalmente autorizadas en los Estados miembros para efectuar las citadas operaciones.

3. La autorización mencionada en el apartado 1 será exigida asimismo para las importaciones procedentes de terceros países a un Estado miembro; a tal fin, el presente título y el artículo 83 se aplicarán a tales importaciones de la misma manera que se apliquen a la fabricación.

Los Estados miembros tomarán todas las medidas necesarias para que los medicamentos veterinarios introducidos en su territorio y procedentes de un país tercero que se destinen a otro Estado miembro vayan acompañados de una copia de autorización a la que se refiere el apartado 1.

▼M1

4. Los Estados miembros enviarán a la Agencia una copia de la autorización mencionada en el apartado 1. La Agencia registrará esta información en la base de datos comunitaria a que se refiere el apartado 6 del artículo 80.

▼B

Artículo 45

Para obtener la autorización de fabricación, el solicitante deberá satisfacer al menos las exigencias siguientes:

- a) especificar los medicamentos veterinarios y las formas farmacéuticas que vaya a fabricar o a importar, así como el lugar de su fabricación y/o de su control;
- b) disponer, para su fabricación o su importación, de locales, del equipo técnico y de posibilidades de control apropiados y suficientes que respondan a las exigencias legales que el Estado miembro interesado estipule, tanto desde el punto de vista de la fabricación y del control como de la conservación de los medicamentos, en la observancia de las disposiciones del artículo 24;
- c) disponer al menos de una persona cualificada con arreglo al artículo 52.

El solicitante deberá proporcionar en su solicitud las informaciones justificativas.

Artículo 46

1. La autoridad competente del Estado miembro sólo concederá la autorización de fabricación después de haberse asegurado, mediante una investigación realizada por sus agentes, de que las informaciones facilitadas en aplicación del artículo 45 sean exactas.

2. Para garantizar la observancia de las condiciones previstas en el artículo 45, la autorización podrá ir unida a determinadas obligaciones impuestas sea con ocasión de su concesión, sea con posterioridad a su expedición.

3. La autorización sólo se aplicará a los locales indicados en la solicitud, así como a los medicamentos veterinarios y a las formas farmacéuticas indicadas en esta misma solicitud.

Artículo 47

Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas para que la duración del procedimiento para la concesión de la autorización de fabricación no exceda de un plazo de noventa días a partir de la fecha de recepción de la solicitud por la autoridad competente.

Artículo 48

En caso de solicitud de modificación por el titular de la autorización de fabricación de uno de los elementos mencionados en las letras a) y b) del párrafo primero del artículo 45, la duración del procedimiento referente a dicha solicitud no pasará de treinta días. En los casos excepcionales, dicho plazo podrá ser prorrogado hasta noventa días.

Artículo 49

La autoridad competente del Estado miembro podrá exigir del solicitante información complementaria en lo referente a las informaciones proporcionadas en aplicación del artículo 45, así como en lo referente a la persona cualificada mencionada en el artículo 52; cuando la autoridad competente alegue dicha facultad, los plazos previstos en los artículos 47 y 48 serán suspendidos hasta que los datos complementarios requeridos hayan sido facilitados.

Artículo 50

El titular de la autorización de fabricación quedará obligado al menos:

- a) a disponer del personal que responda a las exigencias legales estipuladas por el Estado miembro interesado, tanto desde el punto de vista de la fabricación como de los controles;
- b) a no disponer de los medicamentos veterinarios autorizados más que en conformidad con la legislación de los Estados miembros interesados;

▼B

- c) a informar previamente a la autoridad competente de toda modificación que desee incorporar a alguna de las informaciones proporcionadas en aplicación del artículo 45; en todo caso, la autoridad competente será informada sin dilación en caso de sustitución imprevista de la persona cualificada mencionada en el artículo 52;
- d) a permitir el acceso a sus locales en todo momento a los agentes de la autoridad competente del Estado miembro interesado;
- e) a capacitar a la persona cualificada mencionada en el artículo 52 para cumplir su misión, en particular poniendo a su disposición todos los medios necesarios;

▼M1

- f) a respetar los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos y a utilizar como materias primas únicamente sustancias activas fabricadas de conformidad con las orientaciones detalladas relativas a las prácticas correctas de fabricación de materias primas;

▼B

- g) a llevar registros detallados de todos los medicamentos veterinarios que haya suministrado, incluidas las muestras, de conformidad con la legislación del país destinatario de los mismos. Deberán registrarse al menos los siguientes datos respecto a cada transacción, independientemente de que sea retribuida o no:
 - fecha;
 - denominación del medicamento veterinario;
 - cantidad suministrada;
 - nombre y dirección del destinatario;
 - número del lote.

Estos registros deberán estar a disposición de las autoridades competentes, con fines de inspección, al menos durante tres años.

▼M1*Artículo 50 bis*

1. A efectos de la presente Directiva, se entenderá por fabricación de sustancias activas utilizadas como materias primas la fabricación completa o parcial o la importación de una sustancia activa utilizada como material de partida, definido en la sección C de la parte 2 del anexo I, así como los diversos procesos de división, acondicionamiento y presentación previos a su incorporación a un medicamento veterinario, incluidos el reacondicionamiento y reetiquetado, realizados en particular por mayoristas de materias primas.

2. Las modificaciones necesarias para adaptar lo dispuesto en el presente artículo al progreso científico y técnico se adoptarán con arreglo al procedimiento considerado en el apartado 2 del artículo 89.

▼B*Artículo 51*

Los principios y directrices de prácticas correctas de fabricación de los medicamentos veterinarios a que se refiere la letra f) del artículo 50 deberán adoptarse por medio de una Directiva de conformidad con el procedimiento contemplado en el apartado 2 del artículo 89.

La Comisión publicará directrices detalladas de conformidad con dichos principios y las revisará cuando sea necesario, para adecuarlas al progreso técnico y científico.

▼M1

Los principios relativos a las prácticas correctas de fabricación de sustancias activas utilizadas como materias primas considerados en la letra f) del artículo 50 se adoptarán en forma de directrices detalladas.

La Comisión publicará además orientaciones sobre la forma y el contenido de la autorización considerada en el apartado 1 del artículo 44, sobre los informes considerados en el apartado 3 del artículo 80, así

▼M1

como sobre la forma y el contenido del certificado de prácticas correctas de fabricación considerado en el apartado 5 del artículo 80.

▼B*Artículo 52*

1. Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas para que el titular de la autorización de fabricación disponga de forma permanente y continua de al menos una persona cualificada que responda las condiciones establecidas en el artículo 53 y que sea responsable en particular de la ejecución de las obligaciones especificadas en el artículo 55.

2. Si respondiera personalmente a las condiciones previstas en el artículo 53, el titular de la autorización podrá asumir la responsabilidad mencionada en el apartado 1.

*Artículo 53***▼M1**

1. Los Estados miembros velarán por que la persona cualificada a que se refiere el apartado 1 del artículo 52 responda a las condiciones de cualificación mencionadas en los apartados 2 y 3 del presente artículo.

▼B

2. La persona cualificada estará en posesión de un diploma, certificado u otro título acreditativo de un ciclo de formación universitaria —o un ciclo de formación reconocido como equivalente por el Estado miembro interesado— de una duración mínima de cuatro años de enseñanza teórica y práctica en una de las disciplinas científicas siguientes: farmacia, medicina, veterinaria, química, química y tecnología farmacéuticas o biología.

Sin embargo, la duración mínima del ciclo de formación universitario podrá ser de tres años y medio cuando el ciclo de formación sea seguido de un período de formación teórica y práctica de una duración mínima de un año e implique una estancia de al menos seis meses en un laboratorio abierto al público, sancionado por un examen de nivel universitario.

Cuando en un Estado miembro coexistan dos ciclos de formación universitaria reconocidos como equivalentes por dicho Estado miembro, de los cuales uno dure cuatro años y el otro tres, el diploma, certificado o cualquier otro título que sancione el ciclo universitario —o reconocido como equivalente— de tres años será considerado que satisface la condición de duración mencionada en el párrafo en la medida en que los diplomas, certificados u otros títulos que sancionen los dos ciclos de formación sean reconocidos como equivalentes por dicho Estado;

El ciclo de formación implicará una enseñanza teórica y práctica al menos sobre las siguientes materias de base:

- física experimental,
- química general e inorgánica,
- química orgánica,
- química analítica,
- química farmacéutica, incluido el análisis de los medicamentos,
- bioquímica general y aplicada (médica),
- fisiología,
- microbiología,
- farmacología,
- tecnología farmacéutica,
- toxicología,
- farmacognosia (estudio de la composición y de los efectos de los principios activos de sustancias naturales de origen vegetal o animal).

▼B

La enseñanza de dichas materias deberá ser dosificada de manera que se permita al interesado asumir las obligaciones especificadas en el artículo 55.

En la medida en que determinados diplomas, certificados u otros títulos enumerados en el párrafo primero no cumplan los criterios fijados en el presente apartado, la autoridad competente del Estado miembro se asegurará de que el interesado dé prueba, en las materias de que se trata, de conocimientos adaptados a la fabricación y al control de los medicamentos veterinarios.

3. La persona cualificada deberá haber ejercido al menos durante dos años, en una o varias empresas que hayan obtenido autorización de fabricación, de las actividades de análisis cualitativo de los medicamentos, análisis cuantitativo de las sustancias activas así como ensayos y verificaciones necesarios para garantizar la calidad de los medicamentos.

La duración de la experiencia practicada podrá ser disminuida en un año cuando el ciclo de formación universitaria dure al menos cinco años y en un año y medio cuando dure al menos seis años.

*Artículo 54***▼M1**

1. Una persona que ejerza en un Estado miembro las actividades de la persona a que se refiere el apartado 1 del artículo 52 en la fecha en que empiece a aplicarse la Directiva 81/851/CEE, sin responder a las disposiciones del artículo 53, estará cualificada para seguir ejerciendo dichas actividades dentro de la Comunidad.

▼B

2. El titular de un diploma, certificado u otro título que sancione un ciclo de formación universitaria —o un ciclo de formación reconocido como equivalente por el Estado miembro interesado— en una disciplina científica que le habilite para ejercer las actividades de la persona mencionada en el artículo 52 de conformidad con la legislación de dicho Estado, podrá —cuando haya empezado su formación antes del 9 de octubre de 1981— ser considerado cualificado para asumir en dicho Estado el cargo de la persona mencionada en el artículo 52 a condición de haber ejercido previamente, antes del 9 de octubre de 1991, durante al menos dos años, en una o varias empresas que hayan obtenido una autorización de fabricación, actividades de vigilancia de producción y/o actividades de análisis cualitativo y cuantitativo de las sustancias activas, así como ensayos y verificaciones necesarios para garantizar la calidad de los medicamentos veterinarios bajo la autoridad directa de una persona mencionada en el artículo 52.

Cuando el interesado haya adquirido la experiencia práctica mencionada en el párrafo primero antes del 9 de octubre de 1971, se exigirá un año suplementario de experiencia práctica que corresponda a las condiciones mencionadas en el párrafo primero y sea efectuado inmediatamente antes del ejercicio de dichas actividades.

Artículo 55

1. Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas para que la persona cualificada mencionada en el artículo 52, sin perjuicio de sus relaciones con el titular de la autorización de fabricación, tenga la responsabilidad, en el marco de los procedimientos mencionados en el artículo 56, de velar por que:

a) en caso de medicamentos veterinarios fabricados en el Estado miembro interesado, cada lote de medicamentos veterinarios haya sido fabricado y controlado de conformidad con la legislación en vigor en dicho Estado miembro y en la observancia de las exigencias que se desprendan de la autorización de comercialización;

▼M1

b) en el supuesto de los medicamentos veterinarios procedentes de terceros países, aunque hayan sido fabricados en la Comunidad, cada lote de fabricación importado haya sido objeto, en un Estado

▼ **M1**

miembro, de un análisis cualitativo completo, de un análisis cuantitativo de al menos todas las sustancias activas y de todas las demás pruebas o verificaciones necesarias para garantizar la calidad de los medicamentos veterinarios en observancia de las exigencias requeridas para la autorización de comercialización.

▼ **B**

Los lotes de medicamentos veterinarios así controlados en un Estado miembro estarán dispensados de los controles citados cuando sean comercializados en otro Estado miembro, acompañados de los informes de control firmados por la persona cualificada.

2. En el caso de medicamentos veterinarios importados de países terceros, si la Comunidad hubiere adoptado con el país exportador disposiciones adecuadas que garanticen que el fabricante del medicamento veterinario aplica prácticas correctas de fabricación por lo menos equivalentes a las establecidas por la Comunidad y que se han efectuado en el país exportador los controles mencionados en la letra b) del párrafo primero del apartado 1, la persona encargada de efectuar los controles podrá ser dispensada de realizarlos.

3. En todos los casos, en particular cuando los medicamentos veterinarios sean entregados a la venta, la persona cualificada deberá acreditar que cada lote de fabricación responda a las disposiciones del presente artículo, mediante un registro o documento equivalente previsto a tal efecto; el citado registro o documento equivalente deberá ser mantenido al día a medida que se efectúen las operaciones y puesto a disposición de los agentes de la autoridad competente durante un período que respete las disposiciones del Estado miembro concernido al menos durante un período de cinco años.

Artículo 56

Los Estados miembros garantizarán el cumplimiento de las obligaciones de la persona cualificada mencionada en el artículo 52 por medio de medidas administrativas apropiadas, o por la sumisión a una disciplina profesional.

Los Estados miembros podrán prever la suspensión temporal de dicha persona a partir de la apertura de un procedimiento administrativo o disciplinario en contra por faltar a sus obligaciones.

Artículo 57

Las disposiciones del presente título serán de aplicación a los medicamentos homeopáticos veterinarios.

TÍTULO V

ETIQUETADO Y PROSPECTO*Artículo 58*

1. ► **M1** Salvo en el caso de los medicamentos a que se refiere el apartado 1 del artículo 17, los acondicionamientos primarios y los embalajes exteriores de los medicamentos veterinarios deberán ser aprobados por la autoridad competente. El embalaje deberá llevar en caracteres legibles la información siguiente, concordante con los datos y documentos facilitados en virtud de los artículos 12 a 13 *quinquies* y con el resumen de las características del producto: ◀

▼ **M1**

- a) la denominación del medicamento veterinario, seguida de su dosificación y forma farmacéutica. Se indicará la denominación común en caso de que el medicamento contenga sólo una sustancia activa y su denominación sea un nombre de fantasía;
- b) la composición cualitativa y cuantitativa de sustancias activas por dosis o, según la forma de administración, para un determinado volumen o peso, utilizando las denominaciones comunes;

▼ **B**

- c) el número del lote de fabricación;

▼B

d) el número de la autorización de comercialización;

▼M1

- e) el nombre o la razón social y el domicilio o la sede social del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, del representante del titular designado por este último;
- f) las especies animales a las que esté destinado el medicamento veterinario, el modo y, en aquellos casos en que sea necesario, la vía de administración. Se deberá prever un espacio libre para indicar la posología prescrita;
- g) el tiempo de espera para los medicamentos veterinarios que deban administrarse a animales productores de alimentos, para todas las especies afectadas y para los diferentes alimentos de que se trate (carne y despojos, huevos, leche, miel), incluidos aquellos cuyo tiempo de espera sea de cero;

▼B

- h) la fecha de caducidad, en lenguaje comprensible;
- i) las precauciones particulares de conservación, si hubiera lugar;

▼M1

j) las precauciones especiales para eliminar los medicamentos no utilizados o los residuos derivados de los mismos, en su caso, así como una referencia a los posibles sistemas de recogida apropiados existentes;

▼B

k) las informaciones impuestas en virtud del apartado 1 del artículo 26, si hubiera lugar;

▼M1

l) la indicación «de uso veterinario» o, respecto de los medicamentos a que se refiere el artículo 67, la indicación «de uso veterinario — Medicamento sujeto a prescripción veterinaria».

▼B

2. La forma farmacéutica y el contenido en peso, en volumen o en unidades de toma, podrán ser indicadas sólo en los envases.

3. En la medida en que afecten a la composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas de los medicamentos veterinarios, las disposiciones de la sección A de la primera parte del Anexo I serán aplicables a las indicaciones previstas en la letra b) del apartado 1.

4. Las informaciones estipuladas en las letras f) a l) del apartado 1 deberán ser redactadas en la caja y en el recipiente de los medicamentos en la o las lenguas del país de comercialización.

▼M1

5. Respecto de los medicamentos autorizados de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento (CE) nº 726/2004, los Estados miembros podrán autorizar o exigir que en el embalaje exterior figure información suplementaria relativa a la distribución, la posesión, la venta o las posibles medidas de precaución, siempre que dicha información no sea contraria al Derecho comunitario o a las condiciones de la autorización de comercialización y no revistan carácter promocional.

Esta información suplementaria deberá figurar en un recuadro de líneas azules, de forma que estén claramente separadas de la información considerada en el apartado 1.

▼B*Artículo 59***▼M1**

1. Cuando se trate de ampollas, los datos considerados en el apartado 1 del artículo 58 deberán indicarse en el embalaje exterior. Por el contrario, en los acondicionamientos primarios sólo serán necesarios los datos siguientes:

▼B

- la denominación del medicamento veterinario,
- la cantidad de las sustancias activas,

▼B

- la vía de administración,
- el número del lote de fabricación,
- la fecha de caducidad,
- la mención «para uso veterinario».

▼M1

2. En lo referente a los acondicionamientos primarios de pequeño tamaño que no sean ampollas y que contengan una sola dosis de utilización, sobre los cuales sea imposible indicar los datos previstos en el apartado 1, los requisitos de los apartados 1, 2 y 3 del artículo 58 serán aplicables únicamente al embalaje exterior.

3. Los datos previstos en los guiones tercero y sexto del apartado 1 deberán figurar en el embalaje exterior y en el acondicionamiento primario de los medicamentos en la lengua o lenguas del país de comercialización.

Artículo 60

A falta de embalaje exterior, todos los datos que, en virtud de los artículos 58 y 59, deban figurar en el mismo deberán indicarse en el acondicionamiento primario.

▼B*Artículo 61***▼M1**

1. Será obligatorio adjuntar un prospecto al acondicionamiento de un medicamento veterinario, excepto cuando toda la información exigida en virtud del presente artículo figure en el acondicionamiento primario o en el embalaje exterior. Los Estados miembros adoptarán las medidas apropiadas para que la información contenida en el prospecto de un medicamento veterinario haga referencia solamente a dicho medicamento. El prospecto deberá estar redactado en un lenguaje comprensible por el público en general y en la lengua o lenguas oficiales del Estado miembro de comercialización.

Lo dispuesto en el apartado 1 no será óbice para que el prospecto se redacte en varias lenguas, siempre que la información facilitada sea idéntica en todas ellas.

Cuando el medicamento vaya a ser administrado exclusivamente por veterinarios, las autoridades competentes podrán eximir de la obligación de hacer figurar determinados datos en el etiquetado y el prospecto de determinados medicamentos veterinarios y de redactar el prospecto en la lengua o lenguas oficiales del Estado miembro de comercialización.

2. Los prospectos deberán ser aprobados por las autoridades competentes. Los prospectos deberán incluir, al menos, la información siguiente, en el orden que se indica, de forma acorde con la información y documentos facilitados en virtud de los artículos 12 a 13 *quinquies* y con el resumen aprobado de las características del producto:

- a) nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización de comercialización y del fabricante y, si procede, del representante del titular de la autorización de comercialización;
- b) denominación del medicamento veterinario seguida de su dosificación y forma farmacéutica. En caso de que el medicamento contenga sólo una sustancia activa y su denominación sea un nombre de fantasía, se indicará la denominación común. Cuando el medicamento se autorice, en virtud del procedimiento previsto en los artículos 31 a 43, con diferentes denominaciones en diferentes Estados miembros afectados, una lista de las denominaciones autorizadas en cada Estado miembro;

▼B

- c) indicaciones terapéuticas;

▼B

- d) contraindicaciones y reacciones adversas, en la medida en que dichas informaciones sean necesarias para la utilización del medicamento veterinario;
- e) especies animales a las que esté destinado el medicamento veterinario, posología en función de dichas especies, modo y vía de administración, indicaciones para una administración correcta, si existiesen motivos;
- f) los períodos de espera aun cuando fueren nulos, para los medicamentos veterinarios que deban administrarse a los animales productores de alimentos;
- g) precauciones particulares de conservación, si existiesen motivos;
- h) indicaciones impuestas en virtud del apartado 1 del artículo 26, si existiesen motivos;
- i) precauciones especiales que deban tomarse al eliminar los medicamentos sin usar y los productos de desecho derivados de los medicamentos, cuando proceda.

▼M1*Artículo 62*

En caso de incumplimiento de las disposiciones previstas en el presente título, las autoridades competentes de los Estados miembros podrán proceder, tras un emplazamiento al interesado al cual éste no haya atendido, a suspender o revocar la autorización de comercialización.

▼B*Artículo 63*

Las prescripciones de los Estados miembros referentes a las condiciones de expedición al público, la indicación del precio de los medicamentos para uso veterinario y la propiedad industrial no serán afectadas por las disposiciones del presente título.

Artículo 64

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 2, los medicamentos homeopáticos veterinarios deben etiquetarse de conformidad con las disposiciones del presente título e identificarse haciendo figurar en su etiquetado la mención «medicamento homeopático para uso veterinario» en caracteres claros y legibles.

▼M1

2. En el etiquetado y, en su caso, en el prospecto de los medicamentos homeopáticos veterinarios a que se refiere el apartado 1 del artículo 17, además de la indicación bien visible de «medicamento homeopático veterinario sin indicaciones terapéuticas aprobadas» constarán única y obligatoriamente los siguientes datos:

- la denominación científica de la cepa o cepas, seguida del grado de dilución, empleando los símbolos de la farmacopea utilizada de conformidad con el punto 8 del artículo 1; si el medicamento homeopático veterinario se compone de varias cepas, el etiquetado podrá mencionar un nombre de fantasía además de las denominaciones científicas de las cepas;

▼B

- el nombre y la dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, del fabricante;
- el modo de administración y, si fuere necesario, la vía de administración;
- la fecha de caducidad en forma clara (mes y año);
- la forma farmacéutica;
- el contenido del modelo de venta;
- las precauciones especiales de conservación, cuando proceda;
- las especies a las que va destinado el medicamento;
- advertencias especiales si el medicamento así lo exige;
- el número de lote de fabricación;

▼B

— el número de registro.

▼M1

TÍTULO VI

POSESIÓN, DISTRIBUCIÓN Y DISPENSACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS**▼B***Artículo 65*

1. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para que la distribución al por mayor de medicamentos veterinarios esté supeditada a la posesión de una autorización y para que la duración del procedimiento de concesión de dicha autorización no exceda de 90 días a partir de la fecha en que la autoridad competente reciba la solicitud.

Los Estados miembros podrán excluir los suministros, de un minorista a otro, de pequeñas cantidades de medicamentos veterinarios de la definición de la distribución al por mayor.

2. Para poder obtener la autorización de distribución, el solicitante deberá tener a su disposición personal técnicamente capacitado, locales y equipos adecuados y suficientes, que cumplan los requisitos legales del Estado miembro de que se trate sobre conservación y manipulación de medicamentos veterinarios.

3. El titular de la autorización de distribución deberá conservar una documentación detallada, que deberá contener, como mínimo, los siguientes datos para cada transacción de entrada o salida:

- a) fecha;
- b) identificación precisa del medicamento veterinario;
- c) número de lote de fabricación; fecha de caducidad;
- d) cantidad recibida o suministrada;
- e) nombre y dirección del proveedor o del destinatario.

Al menos una vez al año, se llevará a cabo una inspección detallada; se contrastará la lista de medicamentos entrantes y salientes con las existencias en ese momento, y se registrará en un informe cualquier diferencia comprobada.

Estos registros estarán a disposición de las autoridades competentes, con fines de inspección, por un período de tres años, como mínimo.

▼M1

3 *bis*. El titular de una autorización de distribución deberá poseer un plan de emergencia que garantice la aplicación efectiva de cualquier medida de retirada del mercado ordenada por las autoridades competentes o emprendida en colaboración con el fabricante del medicamento en cuestión o con el titular de la autorización de comercialización respecto de dicho medicamento.

▼B

4. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para garantizar que los mayoristas suministren medicamentos veterinarios solamente a las personas autorizadas para ejercer la venta al por menor de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 66, o a otras personas debidamente autorizadas para recibir medicamentos veterinarios de los mayoristas.

▼M1

5. El distribuidor que, no siendo titular de la autorización de comercialización, importe un producto de otro Estado miembro, notificará su intención de importarlo al titular de la autorización de comercialización y a la autoridad competente del Estado miembro al que vaya a importarse el producto. En el supuesto de los medicamentos a los que no se haya concedido una autorización de conformidad con el Reglamento (CE) n° 726/2004, la notificación a la autoridad competente se

▼ **M1**

entenderá sin perjuicio de los procedimientos adicionales previstos en la legislación de dicho Estado miembro.

▼ **B***Artículo 66*

1. Los Estados miembros adoptarán todas las medidas necesarias para garantizar que solamente aquellas personas a quienes la legislación del Estado miembro de que se trate les permita dedicarse a la venta al por menor de medicamentos veterinarios ejerzan dicha actividad.

2. ► **M1** Todas las personas autorizadas en virtud del apartado 1 a suministrar medicamentos veterinarios deberán disponer de una documentación detallada, respecto de los medicamentos sujetos a prescripción, que deberá contener los siguientes datos para cada transacción de entrada o salida: ◀

- a) fecha;
- b) identificación precisa del medicamento veterinario;
- c) número del lote de fabricación;
- d) cantidad recibida o suministrada;
- e) nombre y dirección del proveedor o destinatario;
- f) cuando proceda, nombre y dirección del veterinario que recetó el medicamento, y copia de la receta.

Al menos una vez al año, se llevará a cabo una inspección detallada; se contrastará la lista de medicamentos entrantes y salientes con las existencias en ese momento, y se registrará en un informe cualquier diferencia comprobada.

▼ **M1**

Dicha documentación se mantendrá a disposición de las autoridades competentes para su inspección durante un período de cinco años.

3. Los Estados miembros podrán autorizar que en su territorio se administren medicamentos veterinarios sujetos a prescripción a animales productores de alimentos por parte o bajo la supervisión de personas registradas con tal fin que ofrezcan garantías en materia de cualificaciones, conservación de documentos y presentación de informes de conformidad con la legislación nacional. Los Estados miembros notificarán a la Comisión las disposiciones de legislación nacional pertinentes. Esta disposición no se aplicará a la administración de medicamentos veterinarios para el tratamiento oral o parenteral de infecciones bacterianas.

▼ **B***Artículo 67*▼ **M1**

Sin perjuicio de normas comunitarias o nacionales más estrictas relativas a la dispensación de medicamentos veterinarios y para proteger la salud humana y la sanidad animal, se exigirá prescripción veterinaria para dispensar al público los siguientes medicamentos veterinarios:

▼ **B**

- a) los medicamentos cuyo suministro o utilización están sujetos a restricciones oficiales, como por ejemplo:
 - las restricciones derivadas de la aplicación de los pertinentes convenios de las Naciones Unidas contra el tráfico ilícito de sustancias estupefacientes y psicotrópicas;
 - las restricciones derivadas de la legislación comunitaria;

▼ **M1**

- aa) los medicamentos veterinarios destinados a animales productores de alimentos.

▼M1

No obstante, los Estados miembros podrán establecer excepciones a este requisito con arreglo a criterios establecidos de conformidad con el procedimiento previsto en el apartado 2 del artículo 89.

Los Estados miembros podrán seguir aplicando las disposiciones nacionales hasta:

- i) la fecha de aplicación de la decisión adoptada de acuerdo al párrafo anterior, o
- ii) el 1 de enero de 2007, si el 31 de diciembre de 2006 no se hubiera adoptado todavía dicha decisión;

▼B

b) los medicamentos respecto de los cuales los veterinarios deban adoptar precauciones especiales con objeto de evitar riesgos innecesarios para:

- las especies a que se destinan,
- la persona que administre dichos medicamentos a los animales,

▼M1**▼B**

— el medio ambiente;

c) los destinados a tratamientos o procesos patológicos que requieran un diagnóstico preciso previo, o de cuyo uso puedan derivarse consecuencias que dificulten o interfieran las acciones diagnósticas o terapéuticas posteriores;

▼M1

d) las fórmulas oficinales con arreglo a la letra b) del apartado 2 del artículo 3, destinadas a animales productores de alimentos.

Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para garantizar que, respecto de los medicamentos veterinarios que se dispensen únicamente por prescripción, la cantidad prescrita y dispensada se limite al mínimo necesario para el tratamiento o terapia de que se trate.

Asimismo se exigirá prescripción para todos aquellos medicamentos veterinarios nuevos que contengan una sustancia activa cuya utilización en los medicamentos veterinarios lleve menos de cinco años autorizada.

▼B*Artículo 68*

1. Los Estados miembros tomarán todas las medidas necesarias para que nadie posea o tenga bajo su control medicamentos veterinarios o sustancias que posean propiedades anabolizantes antiinfecciosas, anti-parasitarias, antiinflamatorias, hormonales o psicotrópicas que puedan utilizarse como medicamento veterinario, a menos que tenga una autorización expresa, expedida con arreglo a la legislación del Estado miembro de que se trate.

2. Los Estados miembros mantendrán una lista de fabricantes y distribuidores autorizados para poseer sustancias activas que puedan ser utilizadas en la fabricación de medicamentos veterinarios y que posean las propiedades mencionadas en el apartado 1. Estas personas deberán mantener registros detallados de todas las transacciones en relación con las sustancias que se puedan utilizar en la fabricación de medicamentos veterinarios y tener estos registros a disposición de las autoridades competentes, a efectos de inspección, durante un período de al menos tres años.

3. Las modificaciones de la lista de sustancias contempladas en el apartado 1 se adoptarán de conformidad con el procedimiento contemplado en el apartado 2 del artículo 89.

*Artículo 69***▼M1**

Los Estados miembros velarán por que los propietarios o responsables de animales productores de alimentos puedan justificar la adquisición, posesión y administración de medicamentos veterinarios a tales

▼M1

animales durante los cinco años siguientes a su administración, incluso cuando el animal sea sacrificado durante el período de cinco años.

▼B

Podrán exigir en particular que se lleve un registro que contenga por lo menos los datos siguientes:

- a) fecha;
- b) denominación del medicamento veterinario;
- c) cantidad;
- d) nombre y dirección del proveedor del medicamento;
- e) identificación de los animales tratados.

*Artículo 70***▼M1**

No obstante lo dispuesto en el artículo 9 y sin perjuicio del artículo 67, los Estados miembros velarán por que los veterinarios que presten sus servicios en otro Estado miembro puedan llevar consigo y administrar a los animales pequeñas cantidades de medicamentos veterinarios, en cantidad no superior a las necesidades diarias, que no sean medicamentos inmunológicos veterinarios no autorizados en el Estado miembro donde se preste el servicio (denominado en lo sucesivo «el Estado miembro anfitrión»), siempre que se cumplan las condiciones siguientes:

▼B

- a) la autorización de comercialización prevista en los artículos 5, 7 y 8 se concederá por las autoridades competentes del Estado miembro donde esté establecido el veterinario;
- b) el veterinario transportará los medicamentos veterinarios en el envase original del fabricante;
- c) los medicamentos veterinarios que vayan a administrarse a animales productores de alimentos tendrán la misma composición cualitativa y cuantitativa, en términos de sustancias activas, que los medicamentos autorizados con arreglo a los artículos 5, 7 y 8 para su uso en el Estado miembro;
- d) el veterinario que preste servicios en otro Estado miembro se informará de las prácticas veterinarias correctas que estén en uso en dicho Estado miembro y velará por la observancia del período de espera especificado en la etiqueta del medicamento veterinario, a menos que pueda razonablemente suponer que un período de espera más largo sería el indicado para adaptarse a las mencionadas prácticas veterinarias correctas;
- e) el veterinario no deberá suministrar ningún medicamento veterinario a los propietarios o a los responsables de los animales tratados en el Estado miembro anfitrión salvo que lo permita la normativa pertinente de dicho Estado; en este caso, sólo suministrará un medicamento veterinario para los animales que vaya a tratar y únicamente suministrará las cantidades mínimas de medicamento necesarias para concluir el tratamiento de dichos animales;
- f) el veterinario deberá llevar registros detallados de los animales sometidos a tratamiento, de los diagnósticos, de los medicamentos veterinarios administrados, de las dosis administradas, de la duración del tratamiento y del tiempo de espera aplicado. Estos registros estarán a disposición de las autoridades competentes del Estado miembro anfitrión, a fines de inspección, durante un período de por lo menos 3 años;
- g) la gama y la cantidad de medicamentos veterinarios que lleve consigo el veterinario no deberán exceder el nivel que generalmente se requiere para las necesidades diarias de una práctica veterinaria correcta.

▼B*Artículo 71*

1. En ausencia de legislación comunitaria específica sobre utilización de medicamentos inmunológicos veterinarios para el control y la erradicación de enfermedades de los animales, un Estado miembro podrá prohibir, de conformidad con su legislación nacional, la fabricación, importación, posesión, venta, suministro y/o utilización de medicamentos inmunológicos veterinarios en la totalidad o en parte de su territorio, si se demostrare que:

- a) la administración de medicamento a animales interfiere la aplicación de un programa nacional para el diagnóstico, el control o la erradicación de enfermedades de los animales, o dificulta la certificación de ausencia de contaminación en animales vivos o en alimentos u otros productos obtenidos de animales tratados;
- b) el medicamento está destinado a inmunizar contra una enfermedad ausente desde hace mucho tiempo en el territorio en cuestión.

▼M1

El Estado miembro podrá también hacer valer lo dispuesto en el párrafo primero para rechazar la concesión de una autorización de comercialización según un procedimiento descentralizado previsto en los artículos 31 a 43.

▼B

2. Las autoridades competentes de los Estados miembros informarán a la Comisión de todos los casos en los que se hayan aplicado las disposiciones del apartado 1.

TÍTULO VII

FARMACOVIGILANCIA

Artículo 72

1. Los Estados miembros adoptarán las medidas adecuadas para alentar la notificación a las autoridades competentes de cualquier presunto efecto no deseado de los medicamentos veterinarios.

▼M1

2. Los Estados miembros podrán obligar a los veterinarios y otros profesionales sanitarios a cumplir requisitos específicos por lo que respecta a la notificación de sospechas de reacciones adversas graves o inesperadas o de reacciones adversas en el ser humano.

▼B*Artículo 73***▼M1**

A fin de garantizar la adopción de decisiones normativas adecuadas y armonizadas con respecto a los medicamentos veterinarios autorizados en la Comunidad, teniendo en cuenta la información obtenida sobre sospechas de reacciones adversas a los medicamentos veterinarios en condiciones normales de empleo, los Estados miembros gestionarán un sistema de farmacovigilancia veterinaria. Este sistema se encargará de reunir información pertinente para la supervisión de los medicamentos veterinarios y, en particular, acerca de sus reacciones adversas en los animales y los seres humanos, y de efectuar la evaluación científica de dicha información.

▼B

Dicha información deberá cotejarse con los datos disponibles relativos a la venta y prescripción de los medicamentos veterinarios.

▼M1

Los Estados miembros velarán por que la información pertinente recogida mediante este sistema se transmita a los demás Estados miembros y a la Agencia. Esta información se registrará en la base de datos a que se refiere la letra k) del párrafo segundo del apartado 1 del artículo 57 del Reglamento (CE) n° 726/2004, podrá ser consultada permanentemente por todos los Estados miembros y deberá ponerse sin demora a disposición del público.

▼B

Este sistema tendrá también en cuenta cualquier información de que se disponga en relación con la falta de la eficacia esperada, uso no contemplado, investigaciones sobre la validez del período de espera y posibles problemas ambientales derivados del uso del medicamento, interpretados de conformidad con las orientaciones de la Comisión a que se refiere el apartado 1 del artículo 77, que puedan repercutir en la evaluación de sus beneficios y riesgos.

▼M1*Artículo 73 bis*

La gestión de los fondos destinada a las actividades de farmacovigilancia, al funcionamiento de las redes de comunicación y a la supervisión del mercado estará bajo el control permanente de las autoridades competentes con el fin de garantizar su independencia.

▼B*Artículo 74*

El titular de la autorización de comercialización tendrá a su disposición, de manera permanente y continua, a una persona adecuadamente cualificada responsable en materia de farmacovigilancia.

▼M1

Esta persona cualificada deberá residir en la Comunidad y estará encargada de:

▼B

- a) crear y mantener un sistema para recopilar y tratar con el fin de que sea accesible al menos en un lugar en la Comunidad la información sobre las presuntas reacciones adversas señaladas al personal de la empresa, incluidos sus representantes;
- b) preparar para las autoridades competentes los informes a que se refiere el artículo 75, tal y como estas autoridades lo hayan dispuesto y de conformidad con las orientaciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 77;
- c) garantizar que se dé una respuesta rápida y completa a cualquier solicitud de información adicional de las autoridades competentes necesaria para poder evaluar las ventajas y riesgos de un medicamento veterinario, incluida la información relativa al volumen de ventas o de prescripciones del medicamento veterinario de que se trate;
- d) facilitar a las autoridades competentes cualquier otra información de interés para la evaluación de los beneficios y riesgos asociados a un medicamento veterinario, incluida la información adecuada sobre estudios de supervisión posteriores a la comercialización.

▼M1*Artículo 75*

1. El titular de la autorización de comercialización estará obligado a conservar registros detallados de todas las sospechas de reacciones adversas que se produzcan dentro de la Comunidad o en un tercer país.

Salvo en circunstancias excepcionales, estas reacciones se comunicarán en forma de notificación por vía electrónica y de conformidad con las orientaciones contempladas en el apartado 1 del artículo 77.

2. El titular de la autorización de comercialización registrará y notificará a la autoridad competente del Estado miembro en cuyo territorio se haya producido el incidente, rápidamente, y a más tardar dentro de los quince días siguientes a la recepción de la información, cualquier presunta reacción adversa grave y reacción adversa en el ser humano que se le haya señalado en relación con el uso de un medicamento veterinario.

Asimismo, el titular de la autorización de comercialización estará obligado a registrar y a notificar rápidamente a la autoridad competente del Estado miembro en cuyo territorio se haya producido el incidente, y a más tardar dentro de los quince días siguientes a la recepción de la

▼ **M1**

información, cualquier otra presunta reacción adversa grave y reacción adversa en el ser humano relacionada con el uso de medicamentos veterinarios, de las que pueda presumirse razonablemente que tenga conocimiento.

3. El titular de la autorización de comercialización garantizará que todas las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, reacciones adversas en el ser humano y sospechas de transmisiones de un agente infeccioso mediante un medicamento veterinario que se produzcan en el territorio de un tercer país sean notificadas rápidamente de conformidad con las directrices a que se refiere el apartado 1 del artículo 77, de manera que la Agencia y las autoridades competentes de los Estados miembros en los que esté autorizado el medicamento veterinario puedan conocerlas, y a más tardar dentro de los quince días siguientes a la recepción de la información.

4. No obstante lo dispuesto en los apartados 2 y 3, por lo que respecta a los medicamentos veterinarios regulados por la Directiva 87/22/CEE, o que se hayan beneficiado de los procedimientos de autorización de comercialización previstos en los artículos 31 y 32 de la presente Directiva, o que hayan sido objeto de los procedimientos previstos en los artículos 36, 37 y 38 de la presente Directiva, el titular de la autorización de comercialización deberá garantizar además que todas las sospechas de reacciones adversas graves y reacciones adversas en el ser humano que se produzcan en la Comunidad se comuniquen de manera que sean accesibles al Estado miembro de referencia o a una autoridad competente que actúe en calidad de Estado miembro de referencia. El Estado miembro de referencia deberá asumir la responsabilidad del análisis y seguimiento de estas reacciones adversas.

5. Salvo que se hayan establecido otros requisitos como condición para la concesión de la autorización de comercialización, o con posterioridad, tal como se indica en las orientaciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 77, las notificaciones de todas las reacciones adversas deberán presentarse a la autoridad competente en forma de informe periódico actualizado en materia de seguridad, inmediatamente cuando ésta lo solicite, o, como mínimo, cada seis meses a partir de la autorización y hasta su comercialización. Los informes periódicos actualizados en materia de seguridad también deberán presentarse con carácter inmediato cuando se soliciten o, como mínimo, cada seis meses durante los dos primeros años posteriores a la comercialización inicial y anualmente durante los dos años siguientes. A partir de ese momento, los informes se presentarán cada tres años, o con carácter inmediato cuando se soliciten.

Los informes periódicos actualizados en materia de seguridad irán acompañados de una evaluación científica de la relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario.

6. A la luz de la experiencia obtenida con la aplicación del apartado 5, se podrán establecer disposiciones para modificarlo de conformidad con el procedimiento a que se refiere el apartado 2 del artículo 89.

7. Tras la concesión de una autorización de comercialización, su titular podrá solicitar la modificación de los periodos considerados en el apartado 5 del presente artículo, conforme al procedimiento establecido por el Reglamento (CE) nº 1084/2003 de la Comisión ⁽¹⁾.

8. El titular de la autorización de comercialización no podrá comunicar al público datos sobre cuestiones de farmacovigilancia relativos a su medicamento veterinario autorizado sin comunicarlo antes o simultáneamente a la autoridad competente.

En cualquier caso, el titular de la autorización de comercialización se cerciorará de que la información se presente de manera objetiva y no sea engañosa.

⁽¹⁾ DO L 159 de 27.6.2003, p. 1.

▼M1

Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para garantizar que un titular de una autorización de comercialización que incumpla estas obligaciones sea sometido a sanciones efectivas, proporcionadas y disuasorias.

▼B*Artículo 76***▼M1**

1. La Agencia, en colaboración con los Estados miembros y la Comisión, establecerá una red informática a fin de facilitar el intercambio de información sobre farmacovigilancia relativa a los medicamentos veterinarios comercializados en la Comunidad para permitir que todas las autoridades competentes puedan compartir la información al mismo tiempo.

▼B

2. Haciendo uso de la red prevista en el apartado 1, los Estados miembros velarán por que los informes sobre presuntas reacciones adversas graves y reacciones adversas humanas, conforme a las orientaciones contempladas en el apartado 1 del artículo 77, que se hayan producido en su territorio sean transmitidos a la Agencia y a los demás Estados miembros inmediatamente, y en cualquier caso a más tardar dentro de los quince días civiles siguientes a su notificación.

3. Los Estados miembros velarán por que se pongan a disposición del titular de la autorización previa a la comercialización inmediatamente, y en cualquier caso a más tardar dentro de los quince días civiles siguientes a su notificación, los informes sobre las presuntas reacciones adversas graves y reacciones adversas humanas que se hayan producido en su territorio.

Artículo 77

1. Para facilitar el intercambio de información acerca de la farmacovigilancia en la Comunidad, la Comisión elaborará, previa consulta a la Agencia, a los Estados miembros y a las partes interesadas, orientaciones sobre recopilación, comprobación y presentación de informes sobre reacciones adversas, que incluirán requisitos técnicos para el intercambio electrónico de información sobre farmacovigilancia de conformidad con la terminología médica internacionalmente acordada.

▼M1

De acuerdo con las orientaciones, el titular de la autorización de comercialización utilizará una terminología médica veterinaria internacionalmente aceptada para la transmisión de los informes sobre las reacciones adversas.

La Comisión publicará dichas orientaciones, que tendrán en cuenta los trabajos de armonización internacional llevados a cabo en el ámbito de la farmacovigilancia.

▼B

2. Para la interpretación de las definiciones contenidas en los puntos 10 a 16 del artículo 1, y los principios enunciados en el presente título, el titular de la autorización de la comercialización y las autoridades competentes se remitirán a las orientaciones contempladas en el apartado 1.

Artículo 78

1. Si, como resultado de la evaluación de los datos de farmacovigilancia veterinaria, un Estado miembro considera que una autorización previa a la comercialización debe ser suspendida, retirada o modificada para restringir las indicaciones o disponibilidad, corregir la posología, añadir una contraindicación o añadir una nueva medida cautelar, informará inmediatamente de ello a la Agencia, a los demás Estados miembros y al titular de la autorización previa a la comercialización.

▼M1

2. Cuando sea necesario actuar con urgencia para proteger la salud humana o la sanidad animal, el Estado miembro de que se trate podrá

▼M1

suspender la autorización de comercialización de un medicamento veterinario, siempre que informe de ello a la Agencia, a la Comisión y a los demás Estados miembros, a más tardar el primer día hábil siguiente.

3. Cuando la Agencia reciba información de conformidad con los apartados 1 y 2, emitirá un dictamen en el plazo más breve posible en función de la urgencia de la cuestión.

La Comisión, sobre la base de este dictamen, podrá solicitar a los Estados miembros en los que esté comercializado el medicamento veterinario que adopten inmediatamente medidas provisionales.

Las medidas definitivas se adoptarán de conformidad con el procedimiento considerado en el apartado 3 del artículo 89.

▼B*Artículo 79*

Toda modificación que resulte necesaria para actualizar las disposiciones de los artículos 72 a 78 con el fin de tomar en consideración el progreso científico y técnico se adoptará de conformidad con el procedimiento contemplado en el apartado 2 del artículo 89.

TÍTULO VIII

VIGILANCIA Y SANCIONES*Artículo 80***▼M1**

1. La autoridad competente del Estado miembro de que se trate se cerciorará, mediante inspecciones reiteradas y, si fuera necesario, inspecciones sin previo aviso, así como, en su caso, solicitando la realización de controles de muestras a un laboratorio oficial de control de medicamentos o a un laboratorio designado a tal efecto, de que se cumplen los requisitos legales relativos a los medicamentos veterinarios.

La autoridad competente podrá proceder asimismo a inspecciones sin previo aviso en los locales de los fabricantes de sustancias activas que se utilicen como materia prima en la fabricación de medicamentos veterinarios, o en los locales de los titulares de autorizaciones de comercialización, si considera que existen motivos para sospechar el incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 51. Estas inspecciones podrán también tener lugar si así lo solicita otro Estado miembro, la Comisión o la Agencia.

Con el fin de verificar si los datos presentados para obtener el certificado de conformidad cumplen con las monografías de la Farmacopea europea, el órgano de normalización de las nomenclaturas y normas de calidad en el sentido del Convenio sobre la elaboración de una Farmacopea europea ⁽¹⁾ (Dirección Europea de la Calidad del Medicamento) podrá dirigirse a la Comisión o a la Agencia para solicitar una inspección si la materia prima de que se trate es objeto de una monografía de la Farmacopea europea.

La autoridad competente del Estado miembro interesado podrá realizar inspecciones a fabricantes de materias primas si lo solicita expresamente el propio fabricante.

Dichas inspecciones serán efectuadas por agentes de la autoridad competente, que deberán estar habilitados para:

- a) proceder a inspecciones de los establecimientos de fabricación y de comercialización, así como de los laboratorios encargados, por el titular de la autorización de fabricación, de efectuar controles en virtud del artículo 24;

⁽¹⁾ DO L 158 de 25.6.1994, p. 19.

▼M1

- b) tomar muestras incluso con vistas a un análisis independiente en un laboratorio oficial de control de medicamentos o en un laboratorio designado al efecto por un Estado miembro;
- c) examinar cualquier documento relacionado con el objeto de las inspecciones, a reserva de las disposiciones en vigor en los Estados miembros a 9 de octubre de 1981, que limitan dicha facultad en lo referente a la descripción del modo de fabricación;
- d) inspeccionar los locales, archivos y documentos de los titulares de autorizaciones de comercialización o de cualquier empresa encargada por el titular de realizar las actividades descritas en el título VII, y en particular en sus artículos 74 y 75.

▼B

2. Los Estados miembros adoptarán cualquier disposición pertinente para que los procedimientos de fabricación utilizados en la fabricación de medicamentos inmunológicos veterinarios sean plenamente válidos y permitan garantizar de manera continuada la conformidad de los lotes.

▼M1

3. Al término de cada una de las inspecciones mencionadas en el apartado 1, los agentes de las autoridades competentes redactarán un informe sobre el cumplimiento de los principios y directrices en materia de prácticas correctas de fabricación que se establecen en el artículo 51 o, en su caso, de las exigencias enunciadas en el título VII. El contenido de dichos informes será comunicado al fabricante o al titular de la autorización de comercialización objeto de la inspección.

4. Sin perjuicio de posibles acuerdos celebrados entre la Comunidad y un tercer país, un Estado miembro, la Comisión o la Agencia podrá solicitar a un fabricante establecido en un tercer país que se someta a las inspecciones previstas en el apartado 1.

5. En los noventa días siguientes a la inspección mencionada en el apartado 1, se expedirá al fabricante un certificado de prácticas correctas de fabricación si la inspección llega a la conclusión de que aquél respeta los principios y directrices en materia de prácticas correctas de fabricación establecidos por la legislación comunitaria.

Si las inspecciones se efectúan a instancia de la Farmacopea europea, se expedirá, si procede, un certificado de observancia de la monografía.

6. Los Estados miembros consignarán los certificados de prácticas correctas de fabricación que ellos expidan en una base de datos comunitaria que será administrada por la Agencia en nombre de la Comunidad.

7. Si tras la inspección a que se refiere el apartado 1 se llega a la conclusión de que el fabricante incumple los principios y las directrices en materia de prácticas correctas de fabricación establecidos por la legislación comunitaria se consignará esta información en la base de datos comunitaria a que se refiere el apartado 6.

▼B*Artículo 81*

1. Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas para que el titular de la autorización de comercialización y, en su caso, el titular de la autorización de fabricación, justifiquen la ejecución de los controles practicados en el medicamento veterinario y/o en los componentes y los productos intermedios de la fabricación, según los métodos que imponga la autorización de comercialización.

2. Con el fin de aplicar el apartado 1, los Estados miembros podrán exigir que los titulares de la autorización de comercialización de medicamentos inmunológicos veterinarios envíen a las autoridades competentes copias de todos los informes de control firmados por la persona cualificada según el artículo 55.

El titular de la autorización de comercialización de los medicamentos inmunológicos veterinarios deberá asegurarse de que se almacenen

▼B

muestras representativas de cada uno de los lotes de los medicamentos veterinarios en cantidad suficiente hasta, al menos, su fecha de caducidad, y deberá suministrarlas rápidamente a las autoridades competentes, cuando lo soliciten.

▼M1*Artículo 82*

1. Cuando lo considere necesario por razones de salud pública o de sanidad animal, un Estado miembro podrá exigir que el titular de la autorización de comercialización de un medicamento inmunológico veterinario someta al control de un laboratorio oficial de control de medicamentos muestras de los lotes del producto a granel, del medicamento veterinario, o de ambos, antes de su comercialización.

2. A petición de las autoridades competentes, el titular de la autorización de comercialización deberá proporcionar sin demora las muestras a que se refiere el apartado 1, acompañadas de los informes de control considerados en el apartado 2 del artículo 81.

La autoridad competente informará a todos los demás Estados miembros en los que el medicamento veterinario esté autorizado, así como a la Dirección Europea de la Calidad del Medicamento, de su intención de controlar el lote o los lotes en cuestión.

En este caso, las autoridades competentes de otro Estado miembro no podrán aplicar lo dispuesto en el apartado 1.

3. Tras estudiar los informes de control mencionados en el apartado 2 del artículo 81, el laboratorio responsable del control repetirá, en las muestras facilitadas, todas las pruebas efectuadas por el fabricante sobre el producto acabado, de conformidad con las disposiciones que a tal efecto figuren en el expediente de autorización de comercialización.

La lista de las pruebas que deberá repetir el laboratorio de control se limitará a las pruebas justificadas, siempre que estén de acuerdo con ello todos los Estados miembros interesados y, si procede, la Dirección Europea de la Calidad del Medicamento.

Respecto de los medicamentos inmunológicos veterinarios que hayan sido objeto de una autorización en virtud del Reglamento (CE) n° 726/2004, la lista de las pruebas que deberá repetir el laboratorio de control sólo podrá reducirse previo acuerdo de la Agencia.

4. Todos los Estados miembros interesados deberán reconocer los resultados de las pruebas.

5. Salvo en caso de que se comunique a la Comisión la necesidad de disponer de un plazo más largo para llevar a cabo los análisis, los Estados miembros velarán por que este examen finalice en un plazo de sesenta días a partir de la recepción de las muestras.

En los mismos plazos, la autoridad competente notificará los resultados de las pruebas a los demás Estados miembros interesados, a la Dirección Europea de la Calidad del Medicamento, al titular de la autorización de comercialización y, en su caso, al fabricante.

Si una autoridad competente observa que un lote de un medicamento veterinario no se ajusta a los informes de control del fabricante o a las especificaciones de la autorización de comercialización, adoptará todas las medidas necesarias respecto del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, respecto del fabricante, e informará de ello a los demás Estados miembros en los que esté autorizado el medicamento veterinario.

▼B*Artículo 83*

1. ►**M1** Las autoridades competentes de los Estados miembros suspenderán, retirarán, revocarán o modificarán la autorización de comercialización cuando resulte manifiesto que: ◀

▼M1

- a) que la evaluación beneficio-riesgo del medicamento veterinario en las condiciones de empleo autorizadas no es favorable, teniendo especialmente en cuenta los beneficios en materia de sanidad animal y bienestar de los animales, así como la seguridad de los consumidores, cuando la autorización se refiera a medicamentos veterinarios de uso zootecnológico;

▼B

- b) que el efecto terapéutico del medicamento veterinario falte en la especie animal sometida al tratamiento;
- c) que el medicamento veterinario no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada;
- d) que el tiempo de espera indicado sea insuficiente para que los productos alimenticios procedentes del animal tratado no contengan residuos que puedan presentar peligros para la salud del consumidor;
- e) que el medicamento veterinario sea presentado para una utilización prohibida en virtud de otras disposiciones comunitarias;

▼M1

- f) que la información que figure en el expediente de conformidad con los artículos 12 a 13 *quinquies* y del artículo 27 sea incorrecta;

▼B

- g) que los controles contemplados en el apartado 1 del artículo 81 no hayan sido efectuados.

▼M1

No obstante, cuando un marco normativo comunitario se halle aún en vías de adopción, la autoridad competente podrá rechazar la autorización de un medicamento veterinario, si dicha medida fuese necesaria para garantizar la protección de la salud pública, de los consumidores o de la sanidad animal.

▼B

- 2. ►**M1** La autorización de comercialización podrá ser suspendida, revocada, retirada o modificada cuando se determine: ◀

▼M1

- a) que los datos en que se basa la solicitud, según lo establecido en los artículos 12 a 13 *quinquies*, no haya sido modificada de conformidad con los apartados 1 y 5 del artículo 27;

▼B

- b) que todo elemento nuevo mencionado en el apartado 3 del artículo 27 no haya sido transmitido a las autoridades competentes.

Artículo 84

1. Sin perjuicio de las disposiciones previstas en el artículo 83, los Estados miembros tomarán todas las disposiciones apropiadas para que la expedición del medicamento veterinario sea prohibida y que dicho medicamento sea retirado del mercado cuando:

▼M1

- a) es manifiesto que la evaluación beneficio-riesgo del medicamento veterinario en las condiciones de empleo autorizadas no es favorable, teniendo especialmente en cuenta los beneficios en materia de sanidad animal y bienestar de los animales, así como de seguridad y salud de los consumidores, cuando la solicitud se refiera a medicamentos veterinarios de uso zootecnológico;

▼B

- b) el efecto terapéutico del medicamento veterinario falte en la especie animal sometida al tratamiento;
- c) el medicamento veterinario no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada;

▼B

- d) el tiempo de espera indicado sea insuficiente para que los productos alimenticios procedentes del animal tratado no contengan residuos que puedan presentar peligros para la salud del consumidor;
 - e) los controles mencionados en el apartado 1 del artículo 81 no hayan sido efectuados o cuando otra exigencia u obligación relativa a la concesión de la autorización de fabricación no haya sido cumplida.
2. La autoridad competente podrá limitar la prohibición de expedición y la retirada del mercado sólo a los lotes de fabricación que hayan sido reclamados.

Artículo 85

1. La autoridad competente de un Estado miembro suspenderá o retirará la autorización de fabricación para una categoría de preparados o para el conjunto de éstos cuando una de las exigencias estipuladas en el artículo 45 no haya sido cumplida.
2. La autoridad competente de un Estado miembro, además de las medidas previstas en el artículo 84 podrá sea suspender la fabricación o la importación de medicamentos veterinarios procedentes de terceros países, sea suspender o retirar la autorización de fabricación para una categoría de preparados o para el conjunto de éstos en caso de incumplimiento de las disposiciones relativas a la fabricación o a la importación procedente de terceros países.

▼M1

3. Los Estados miembros prohibirán la publicidad destinada al público en general de los medicamentos veterinarios que:
- a) sólo puedan dispensarse con prescripción veterinaria, con arreglo al artículo 67; o
 - b) contengan sustancias psicotrópicas o estupefacientes, como los incluidos en las Convenciones de las Naciones Unidas de 1961 y 1971.

▼B*Artículo 86*

Las disposiciones del presente título serán de aplicación a los medicamentos homeopáticos veterinarios.

Artículo 87

Los Estados miembros adoptarán las medidas adecuadas para alentar a veterinarios y otros profesionales afectados a que informen a las autoridades competentes sobre cualquier efecto no deseado de los medicamentos veterinarios.

TÍTULO IX

COMITÉ PERMANENTE*Artículo 88*

Las modificaciones que sean necesarias para adaptar el Anexo I al progreso técnico se adoptarán con arreglo al procedimiento contemplado en el apartado 2 del artículo 89.

Artículo 89

1. La Comisión estará asistida por un Comité permanente de medicamentos veterinarios en la adaptación al progreso técnico de las directivas que tengan por objeto la supresión de los obstáculos técnicos en los intercambios en el sector de los medicamentos veterinarios (denominado en lo sucesivo «Comité permanente»).

▼M1

2. En los casos en que se haga referencia al presente apartado, serán de aplicación los artículos 5 y 7 de la Decisión 1999/468/CE, observando lo dispuesto en su artículo 8.

▼M1

El período previsto en el apartado 6 del artículo 5 de la Decisión 1999/468/CE queda fijado en tres meses.

3. En los casos en que se haga referencia al presente apartado, serán de aplicación los artículos 4 y 7 de la Decisión 1999/468/CE, observando lo dispuesto en su artículo 8.

El período previsto en el apartado 3 del artículo 4 de la Decisión 1999/468/CE queda fijado en un mes.

4. El Comité permanente aprobará su reglamento interno que hará público.

▼B

TÍTULO X

DISPOSICIONES GENERALES

▼M1*Artículo 90*

Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para que las autoridades competentes interesadas se comuniquen mutuamente la información que proceda, en particular la relativa a la observancia de los requisitos adoptados respecto de las autorizaciones contempladas en el artículo 44, los certificados a que se refiere el apartado 5 del artículo 80, o para la autorización de comercialización.

Previa solicitud motivada, los Estados miembros comunicarán inmediatamente a las autoridades competentes de otro Estado miembro los informes considerados en el apartado 3 del artículo 80.

Los resultados de las inspecciones a que se refiere el apartado 1 del artículo 80, efectuadas por inspectores del Estado miembro de que se trate, serán válidos para la Comunidad.

No obstante, excepcionalmente, si un Estado miembro, por motivos importantes de salud pública o de sanidad animal, no puede aceptar las conclusiones de la inspección a que se refiere el apartado 1 del artículo 80, informará de ello inmediatamente a la Comisión y a la Agencia. La Agencia informará a los Estados miembros interesados.

Cuando se informe a la Comisión de dichos motivos importantes, ésta podrá, previa consulta a los Estados miembros interesados, solicitar al inspector de la autoridad de vigilancia competente que efectúe una nueva inspección. Este inspector podrá ir acompañado de dos inspectores de Estados miembros que no sean parte discrepante.

▼B*Artículo 91*

1. Cada Estado miembro adoptará todas las disposiciones pertinentes a fin de que las decisiones de autorización de comercialización, de anulación de decisión, de denegación o de retirada de autorización de comercialización, de prohibición de dispensa, de retirada del mercado y sus motivos sean puestas en conocimiento de la Agencia.

2. El titular de la autorización de comercialización estará obligado a informar inmediatamente a los Estados miembros afectados de cualquier medida que haya tomado para suspender la comercialización de un medicamento veterinario o para retirarlo del mercado, así como los motivos de tales medidas si éstas conciernen a la eficacia de éste o a la protección de la salud pública. Los Estados miembros velarán por que esta información se ponga en conocimiento de la Agencia.

3. Los Estados miembros velarán por que una información adecuada relativa a las medidas que se tomen de acuerdo con los apartados 1 y 2 y que puedan afectar a la protección de la salud en países terceros, se ponga inmediatamente en conocimiento de las organizaciones internacionales competentes, enviándose una copia a la Agencia.

▼B*Artículo 92*

Los Estados miembros se comunicarán mutuamente toda la información que resulte necesaria para garantizar la calidad e inocuidad de los medicamentos homeopáticos veterinarios fabricados y comercializados en la Comunidad, y, en especial, la información de que se hace mención en los artículos 90 y 91.

Artículo 93

1. A petición de un fabricante o de un exportador de medicamentos veterinarios o de las autoridades de un país tercero importador, los Estados miembros certificarán que dicho fabricante está en posesión de la autorización de fabricación. Al expedir estos certificados, deberán respetar las siguientes condiciones:

- a) los Estados miembros tendrán en cuenta las disposiciones administrativas vigentes de la Organización Mundial de la Salud;
- b) en el caso de medicamentos veterinarios destinados a la exportación y autorizados ya en su territorio, los Estados miembros adjuntarán el resumen de las características del medicamento, aprobado de conformidad con el artículo 25, o, en su defecto, un documento equivalente.

2. Cuando el fabricante no esté en posesión de una autorización de comercialización, presentará a las autoridades responsables de la expedición del certificado al que se refiere el apartado 1 una declaración en la que explique por qué no dispone de la citada autorización.

Artículo 94

Toda decisión de las autoridades competentes de los Estados miembros contemplada en la presente Directiva sólo podrá ser tomada por las razones enumeradas en la presente Directiva y deberá ser motivada de forma precisa.

Será notificada al interesado con la indicación de los medios de recurso previstos por la legislación en vigor y del plazo en el que podrá presentarse el recurso.

▼M1

Las decisiones de conceder o revocar una autorización de comercialización se pondrán a disposición del público.

Artículo 95

Los Estados miembros no permitirán que se destinen al consumo humano productos alimenticios procedentes de animales utilizados en pruebas sin que las autoridades competentes hayan fijado un tiempo de espera adecuado. Este tiempo de espera deberá:

- a) o bien ser como mínimo el mencionado en el apartado 2 del artículo 11, incluido, si procede, un factor de seguridad en función de la naturaleza de la sustancia sometida a la prueba;
- b) o bien, si la Comunidad ha fijado límites máximos de residuos según lo dispuesto en el Reglamento (CEE) n° 2377/90, garantizar que no se sobrepase dicho límite máximo en los alimentos.

Artículo 95 bis

Los Estados miembros garantizarán la existencia de sistemas apropiados de recogida de los medicamentos veterinarios no utilizados o que hayan caducado.

Artículo 95 ter

Cuando vaya a autorizarse un medicamento veterinario de conformidad con el Reglamento (CE) n° 726/2004 y el Comité Científico se refiera en su dictamen a determinadas condiciones o restricciones recomendadas con respecto a la seguridad y a la utilización eficaz del medicamento veterinario tal como se establece en la letra d) del apar-

▼M1

tado 4 del artículo 34 de dicho Reglamento, se adoptará para la aplicación de tales condiciones o restricciones una decisión dirigida a los Estados miembros con arreglo al procedimiento previsto en los artículos 37 y 38 de la presente Directiva.

▼B

TÍTULO XI

DISPOSICIONES FINALES*Artículo 96*

Quedan derogadas las Directivas 81/851/CEE, 81/852/CEE, 90/677/CEE y 92/74/CEE, tal y como han sido modificadas por las directivas que figuran en la parte A del Anexo II, sin perjuicio de las obligaciones de los Estados miembros en cuanto a los plazos de transposición que figuran en la parte B del Anexo II.

Las referencias hechas a las Directivas derogadas, se entenderán como hechas a la presente Directiva, y se leerán según el cuadro de correspondencias que figura en el Anexo III.

Artículo 97

La presente Directiva entrará en vigor el vigésimo día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*.

Artículo 98

Los destinatarios de la presente Directiva son los Estados miembros.



ANEXO I

NORMAS Y PROTOCOLOS ANALÍTICOS, DE INOCUIDAD, PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS EN MATERIA DE ENSAYOS DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS

INTRODUCCIÓN

Los datos y documentos que acompañen a las solicitudes de autorización de comercialización presentadas en virtud del artículo 12 y del apartado 1 del artículo 13 se presentarán respetando los requisitos que se exponen en el presente Anexo y teniendo en cuenta las directrices de la «Nota explicativa para los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos veterinarios en los Estados miembros de la Comunidad Europea», publicada por la Comisión en el volumen V (Medicamentos veterinarios) de las Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea.

Al confeccionar el expediente para la solicitud de autorización de comercialización, los solicitantes deberán tener en cuenta las directrices comunitarias sobre calidad, inocuidad y eficacia de los medicamentos veterinarios, publicadas por la Comisión en las Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea.

En la solicitud deberá incluirse toda la información útil para la evaluación del medicamento, tanto si resulta favorable al producto como si no. En particular, se proporcionarán todos los datos pertinentes sobre toda prueba o ensayo incompleto o abandonado en relación con el medicamento. Por otra parte, una vez concedida la autorización de comercialización, deberá enviarse inmediatamente a la autoridad competente toda información pertinente para la evaluación de riesgos y beneficios que no figure en la solicitud original.

Los Estados miembros velarán por que todos los experimentos con animales se realicen de acuerdo con la Directiva 86/609/CEE del Consejo, de 24 de noviembre de 1986, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos⁽¹⁾.

Las disposiciones recogidas en el título I del presente Anexo se aplicarán a los medicamentos veterinarios que no sean inmunológicos.

Las disposiciones recogidas en el título II del presente Anexo se aplicarán a los medicamentos veterinarios inmunológicos.

TÍTULO I

Requisitos relativos a los medicamentos veterinarios que no sean medicamentos veterinarios inmunológicos

PARTE I

Resumen del expediente

A. DATOS ADMINISTRATIVOS

El medicamento veterinario objeto de la solicitud deberá identificarse por su nombre y el nombre de la sustancia o las sustancias activas, junto con la actividad, la forma farmacéutica, el método y la vía de administración y la descripción de la presentación final de venta del producto.

Se hará constar el nombre y domicilio del solicitante, junto con el nombre y dirección de los fabricantes y emplazamientos que intervienen en las distintas fases de la producción (incluido el fabricante del producto terminado y el fabricante o fabricantes de la sustancia o las sustancias activas), así como, cuando proceda, el nombre y domicilio del importador.

El solicitante comunicará el número y el título de los volúmenes de documentación que envía en apoyo de la solicitud e indicará, en su caso, las muestras que adjunta.

Se adjuntarán a los datos administrativos un documento que acredite que el fabricante está autorizado a fabricar el medicamento veterinario en cuestión según se establece en el artículo 44, la lista de los países en los que se haya concedido la autorización, ejemplares de todos los resúmenes de las características del producto de acuerdo con el artículo 14 que hayan aprobado los Estados miembros y la lista de los países donde se haya presentado la solicitud.

⁽¹⁾ DO L 358 de 18.12.1986, p. 1.

▼**B****B. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

El solicitante propondrá un resumen de las características del producto de conformidad con el artículo 14.

Además, el solicitante deberá proporcionar una o varias muestras o maquetas de la presentación de venta del medicamento veterinario, junto con un prospecto, cuando éste sea necesario.

C. INFORMES PERICIALES

De conformidad con los apartados 2 y 3 del artículo 15, la documentación relativa a los ensayos analíticos, las pruebas toxicofarmacológicas, los estudios de los residuos y las pruebas clínicas deberá contener sendos informes periciales.

Cada informe pericial consistirá en una evaluación crítica de las distintas pruebas o ensayos realizados de conformidad con la presente Directiva, y deberá poner de manifiesto todos los datos pertinentes para la evaluación. El perito deberá indicar si, en su opinión, el producto de que se trate ofrece garantías suficientes en cuanto a calidad, inocuidad y eficacia. Un resumen objetivo no será suficiente.

Todos los datos importantes se resumirán en un apéndice del informe pericial, siempre que sea posible en forma de cuadros o gráficos. El informe pericial y los resúmenes contendrán referencias precisas a la información que figura en la documentación principal.

Cada informe pericial será elaborado por una persona con la debida formación y experiencia. El perito lo firmará y fechará y se adjuntará una breve reseña sobre la titulación, formación y experiencia profesional del perito. Se hará constar la relación profesional que guarda el perito con el solicitante.

*PARTE 2***Ensayos analíticos (físicoquímicos, biológicos o microbiológicos) de los medicamentos veterinarios que no sean medicamentos veterinarios inmunológicos**

Todos los procedimientos analíticos estarán en consonancia con los avances científicos más recientes, y se tratará de procedimientos validados; se proporcionarán los resultados de los estudios de validación.

Todos los procedimientos analíticos deberán describirse de forma detallada, con objeto de que puedan reproducirse en las pruebas de control que se efectúen a solicitud de las autoridades competentes; deberá asimismo describirse con el necesario detalle todo aparato o equipo especial que pueda utilizarse, acompañando la descripción, cuando sea posible, de esquemas. La fórmula de los reactivos deberá completarse, en su caso, con el método de preparación. En el caso de procedimientos analíticos incluidos en la Farmacopea europea o en la farmacopea de un Estado miembro, esta descripción podrá sustituirse por una referencia precisa a la farmacopea en cuestión.

A. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización según lo dispuesto en el letra c) del apartado 3 del artículo 12 se presentarán con arreglo a las siguientes disposiciones.

1. Composición cualitativa

Se entenderá por «composición cualitativa» del medicamento, la designación o descripción de todos sus componentes:

- la sustancia o sustancias activas;
- el componente o los componentes del excipiente, cualquiera que sea su naturaleza o la cantidad utilizada, incluyendo los colorantes, conservantes, adyuvantes, estabilizantes, espesantes, emulgentes, correctores del sabor, agentes aromáticos, etc;
- los componentes de la cobertura exterior de los medicamentos (cápsulas, cápsulas de gelatina, etc) que vayan a ser ingeridos o administrados a los animales de otra forma.

Estas indicaciones deberán complementarse con toda información útil sobre el envase y, en su caso, el tipo de cierre, y deberán también describirse detalladamente los dispositivos que se empleen para utilizar o administrar el medicamento y que se suministren junto con él.

▼B

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en la letra c) del apartado 3 del artículo 12, se entenderá por «terminología usual» para la designación de los componentes de los medicamentos:
- cuando se trate de productos que figuren en la Farmacopea europea o, en su defecto, en la farmacopea nacional de uno de los Estados miembros, la denominación principal recogida en el encabezamiento de la correspondiente monografía, con referencia a la farmacopea de que se trate;
 - para los restantes productos, la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, que podrá ir acompañada de otra denominación común o, en su defecto, de la denominación científica exacta; los productos que carezcan de denominación común internacional o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, si ello fuere necesario;
 - para las materias colorantes, la designación por el indicativo «E» que les atribuye la Directiva 78/25/CEE del Consejo, de 12 de diciembre de 1977, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros referentes a las materias que pueden añadirse a los medicamentos para su coloración ⁽¹⁾.

3. Composición cuantitativa

- 3.1. Para proporcionar la «composición cuantitativa» de todas las sustancias activas del medicamento, será preciso, según la forma farmacéutica, especificar la masa o el número de unidades de actividad biológica, bien sea por dosis o por unidad de masa o de volumen, de cada sustancia activa.

Las unidades de actividad biológica se emplearán en las sustancias que no pueden definirse en términos químicos. Cuando la Organización Mundial de la Salud haya definido una unidad internacional de actividad biológica, es ésta la que deberá usarse. En los casos en los que no se haya definido una unidad internacional, las unidades de actividad biológica se expresarán de forma que proporcionen información inequívoca sobre la actividad de la sustancia.

Siempre que sea posible, se indicará la actividad biológica por unidad de masa o volumen.

Se expresará también, como información adicional:

- en el caso de inyectables, la masa o las unidades de actividad biológica de cada sustancia activa contenida en el recipiente unitario, teniendo en cuenta, en su caso, el volumen utilizable del producto tras la reconstitución;
 - en el caso de medicamentos que se administren en forma de gotas, la masa o las unidades de actividad biológica de cada sustancia activa contenida en el número de gotas que corresponda a 1 ml o a 1 g de preparado;
 - cuando se trate de jarabes, emulsiones, granulados o cualquier otra forma farmacéutica que se administre en cantidades medidas, la masa o las unidades de actividad biológica de cada sustancia activa por cantidad medida.
- 3.2. Las sustancias activas presentes en forma de compuestos o derivados se designarán cuantitativamente por su masa total y, si fuera necesario o procedente, por la masa de la fracción o fracciones activas de la molécula.
- 3.3. Si se trata de medicamentos que contienen una sustancia activa en relación con el cual se curse por primera vez, en cualquier Estado miembro, una solicitud de autorización de comercialización, la composición cuantitativa de una sustancia activa que sea una sal o un hidrato se expresará sistemáticamente en términos de masa de la fracción o fracciones activas de la molécula. En todos los casos de medicamentos autorizados posteriormente en los Estados miembros se indicará la composición cuantitativa del mismo modo para la misma sustancia activa.

4. Desarrollo farmacéutico

Se explicará la elección de la composición, los componentes y el recipiente, así como la función prevista de los excipientes en el producto terminado. Esta explicación se justificará con datos científicos relativos al desarrollo galénico. La sobredosificación en la fabricación deberá indicarse y justificarse.

⁽¹⁾ DO L 11 de 14.1.1978, p. 18. Directiva cuya última modificación la constituye el Acta de adhesión de 1985.

▼B

B. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE FABRICACIÓN

La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en la letra d) del apartado 3 del artículo 12, deberá acompañar a la solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir como mínimo:

- una referencia a las diferentes fases del proceso de fabricación, que permita apreciar si los procedimientos utilizados para producir la forma farmacéutica han podido provocar una alteración de los componentes;
- en caso de fabricación continua, información completa sobre las medidas adoptadas para garantizar la homogeneidad del producto terminado;
- la fórmula real de fabricación, con indicación cuantitativa de todas las sustancias utilizadas pudiéndose, no obstante, indicar las cantidades del excipiente de forma aproximada, en la medida en que la forma farmacéutica lo exija; se hará mención de las sustancias que puedan desaparecer en el transcurso del proceso de fabricación; deberá indicarse y justificarse toda sobredosificación en la fabricación;
- la indicación de aquellas fases de la fabricación en las que se efectúen tomas de muestras con objeto de llevar a cabo análisis de control durante el proceso, cuando de otros datos que aparezcan en los documentos adjuntos a la solicitud de autorización se desprenda que dichos análisis son necesarios para el control de calidad del producto terminado;
- estudios experimentales de validación del procedimiento de fabricación cuando éste sea poco habitual o de importancia decisiva para el producto;
- en el caso de medicamentos estériles, los pormenores de los procedimientos asepticos y/o los procesos de esterilización que se empleen.

C. CONTROL DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

1. A los efectos de la presente sección, se entenderá por «materiales de partida» todos los componentes del medicamento y, si fuera necesario, del envase, tal y como se establece en el punto 1 de la sección A.

En el caso de:

- una sustancia activa que no esté descrita en la Farmacopea europea ni en la farmacopea de algún Estado miembro,
- una sustancia activa descrito en la Farmacopea europea o en la farmacopea de un Estado miembro, si se prepara siguiendo un método que pueda dejar impurezas no mencionadas en la monografía de la farmacopea, y cuya calidad no pueda ser controlada convenientemente por esta monografía,

que haya sido fabricada por una persona distinta del solicitante, este último podrá disponer que el fabricante de dicha sustancia proporcione directamente a las autoridades competentes la descripción detallada del método de fabricación, del control de calidad durante la fabricación y de la validación del proceso. En este caso, sin embargo, el fabricante deberá proporcionar al solicitante todos los datos que puedan resultar necesarios para que este último pueda asumir la responsabilidad del medicamento. El fabricante deberá comprometerse por escrito ante el solicitante a garantizar la constancia de los lotes y a no modificar el proceso de fabricación o las especificaciones sin haberle informado. Se deberán presentar a las autoridades competentes los datos y documentos necesarios en apoyo de una solicitud de modificación de este tipo.

En los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización, en aplicación de las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 así como del apartado 1 artículo 13, deberán figurar los resultados de las pruebas, incluidos los análisis de lotes, en particular en el caso de sustancias activas, relacionadas con el control de calidad de todos los componentes utilizados. Estos datos y documentos se presentarán con arreglo a las prescripciones siguientes.

1.1. *Materiales de partida inscritos en farmacopeas*

Las monografías de la Farmacopea europea serán aplicables a todos los productos que figuren en ella.

Para los restantes productos, cada Estado miembro podrá exigir la observancia de su farmacopea nacional en relación con los productos que se fabriquen en su territorio.

A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 12, será suficiente la conformidad de los componentes respecto a las prescripciones de la Farmacopea europea o de la farmacopea de uno de los Estados miembros. En estos casos, la descripción de los métodos

▼B

de análisis podrá sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.

Sin embargo, cuando un material de partida incluido en la Farmacopea europea o en la de algún Estado miembro haya sido preparado siguiendo un método que pudiera dejar impurezas que no se controlen en la monografía de la farmacopea de que se trate, deberán señalarse dichas impurezas, con indicación de su límite máximo admisible, y deberá proponerse un método de prueba apropiado.

En todos los casos, los colorantes deberán reunir los requisitos que se establecen en la Directiva 78/25/CEE.

Las pruebas sistemáticas que se realicen en cada lote de materiales de partida deberán llevarse a cabo tal y como se describan en la solicitud de autorización de comercialización. Si se utilizan pruebas distintas de las mencionadas en la farmacopea, deberá probarse que los materiales de partida responden a las exigencias de calidad de dicha farmacopea.

En aquellos casos en que la especificación de una monografía de la Farmacopea europea o de la farmacopea nacional de un Estado miembro no sea suficiente para garantizar la calidad del producto, las autoridades competentes podrán exigir especificaciones más apropiadas al titular de la autorización de comercialización.

Las autoridades competentes informarán de ello a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate. El titular de la autorización de comercialización del producto comunicará a las autoridades responsables de dicha farmacopea los pormenores de la pretendida insuficiencia y las especificaciones adicionales que se hayan aportado.

Cuando un material de partida no esté descrito en la Farmacopea europea ni en la farmacopea de un Estado miembro, es admisible que se siga la farmacopea de un tercer país; en estos casos, el solicitante presentará un ejemplar de la monografía acompañada, cuando sea necesario, de la validación de los procedimientos analíticos contenidos en la monografía y, en su caso, de una traducción.

1.2. *Materiales de partida no inscritos en una farmacopea*

Los componentes que no figuren en ninguna farmacopea serán objeto de una monografía que haga referencia a cada uno de los puntos siguientes:

- a) la denominación de la sustancia, que cumplirá los requisitos del punto 2 de la sección A, se completará con sinónimos comerciales o científicos;
- b) la definición de la sustancia, redactada de forma similar a la que se emplea en la Farmacopea europea, se acompañará de todas las explicaciones necesarias, en particular por lo que respecta a la estructura molecular, si ha lugar; deberá adjuntarse una descripción adecuada del método de síntesis. Cuando los productos no puedan definirse más que por su método de fabricación, éste deberá detallarse lo suficiente como para caracterizar un producto constante en cuanto a su composición y a sus efectos;
- c) los medios de identificación, que podrán describirse en forma de las técnicas completas que se siguen para la obtención del producto, y en forma de las pruebas que deben efectuarse sistemáticamente;
- d) los controles de pureza se describirán en función del conjunto de impurezas previsibles, especialmente de las que puedan producir efectos nocivos y, de ser necesario, de aquellas que, teniendo en cuenta la asociación de sustancias que sean objeto de la solicitud, puedan influir negativamente en la estabilidad del medicamento o perturbar los resultados analíticos;
- e) en lo que atañe a los productos complejos de origen vegetal o animal, deberá distinguirse el caso en que la multiplicidad de acciones farmacológicas exija un control químico, físico o biológico de los principales componentes y aquel otro caso de productos que contengan uno o varios grupos de principios de actividad análoga para los que pueda admitirse un método global de dosificación;
- f) cuando se utilicen materias de origen animal, se describirán las medidas necesarias para asegurar la ausencia de agentes potencialmente patógenos;
- g) cualquier precaución especial que deba tomarse para la conservación del material de partida y, de ser necesario, el período máximo de almacenamiento antes de un nuevo análisis.

▼B

1.3. *Caracteres fisicoquímicos que pueden modificar la biodisponibilidad*

Los datos que figuran a continuación, referentes a las sustancias activas inscritas o no en las farmacopeas, deberán proporcionarse, en tanto que elementos de la descripción general de las sustancias activas, cuando condicionen la biodisponibilidad del medicamento:

- forma cristalina y coeficientes de solubilidad,
- dimensión de las partículas, en su caso tras pulverización,
- estado de solvatación,
- coeficiente de reparto aceite/agua ⁽¹⁾.

Los tres primeros guiones no se aplicarán a las sustancias que se utilicen únicamente en solución.

2. Cuando en la fabricación del medicamento veterinario se utilicen materiales básicos tales como microorganismos, tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos (incluida la sangre) de origen humano o animal así como construcciones celulares biotecnológicas, se describirá y documentará el origen y la historia de los materiales de partida.

La descripción del material de partida comprenderá la estrategia de producción, los procedimientos de purificación o inactivación, junto con su validación, y todos los procedimientos de control durante el proceso cuya finalidad sea asegurar la calidad, inocuidad y constancia de los lotes del producto acabado.

- 2.1. Cuando se usen bancos de células, deberá demostrarse que las características de las células se han mantenido inalteradas en los pasos empleados para la producción y posteriormente.
- 2.2. Los materiales de inóculo, los bancos de células, el suero y demás materias de origen biológico, así como, siempre que sea posible, los materiales de partida de los que se hayan obtenido deberán someterse a pruebas para comprobar que estén libres de agentes adventicios.

Cuando sea inevitable la presencia de agentes adventicios potencialmente patógenos, solamente se utilizará el material si el tratamiento posterior garantiza la eliminación o inactivación de dichos agentes, extremo que deberá validarse.

D. MEDIDAS ESPECÍFICAS RELATIVAS A LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES ANIMALES

El solicitante debe demostrar que el medicamento veterinario ha sido fabricado de acuerdo con la nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de encefalopatía esponjiforme animal a través de los medicamentos veterinarios y sus actualizaciones, publicada por la Comisión Europea en el volumen 7 de su publicación *Normas sobre medicamentos veterinarios de Comunidad Europea*.

E. PRUEBAS DE CONTROL EFECTUADAS EN UNA FASE INTERMEDIA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

Entre los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización en cumplimiento de lo dispuesto en las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 así como del apartado 1 del artículo 13, deberán incluirse aquellos que se refieran a los controles que hayan podido efectuarse con productos que se hallen en una fase intermedia del proceso de fabricación con objeto de garantizar la constancia de las características tecnológicas y del proceso de fabricación.

Tales pruebas serán indispensables para comprobar la adecuación del medicamento a la fórmula en los casos excepcionales en que el solicitante proponga, para probar el producto final terminado, un método analítico que no incluya la determinación de la totalidad de las sustancias activas (o de aquellos componentes del excipiente sometidos a las mismas exigencias que las sustancias activas).

Lo anterior será igualmente aplicable cuando el control de calidad del producto terminado dependa de las pruebas que se efectúen durante el proceso, especialmente en el caso de que el producto se defina principalmente por su método de fabricación.

⁽¹⁾ Las autoridades competentes podrán solicitar también los valores de pK y pH si estiman que esta información es indispensable.



F. PRUEBAS DE CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO

1. A efectos de control del producto acabado, se entenderá por lote de un producto terminado el conjunto de unidades de una forma farmacéutica que provengan de una misma cantidad inicial de material y hayan sido sometidas a la misma serie de operaciones de fabricación y esterilización o, en el caso de un proceso de producción continua, el conjunto de unidades fabricadas en un lapso de tiempo determinado.

En la solicitud de autorización de comercialización figurará una lista de las pruebas que se realicen de forma sistemática con cada lote de productos terminados. Se hará constar la frecuencia de las pruebas que no se lleven a cabo de forma sistemática. Se indicarán los límites de aprobación.

Entre los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización en cumplimiento de lo dispuesto en las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 así como del apartado 1 del artículo 13, deberán incluirse aquellos que se refieran a los controles efectuados en el producto acabado en el momento de la aprobación. Dichos controles se presentarán con arreglo a las siguientes prescripciones.

Las disposiciones de las monografías generales de la Farmacopea europea o, en su defecto, de la farmacopea de un Estado miembro, se aplicarán a todos los productos definidos en ellas.

Si se emplean métodos de prueba y límites distintos de los mencionados en las monografías de la Farmacopea europea o, en su defecto, de la farmacopea nacional de un Estado miembro, deberá demostrarse que, en caso de someterlo a prueba conforme a estas monografías, el producto terminado cumpliría los requisitos cualitativos de la farmacopea aplicables a la forma farmacéutica de que se trate.

1.1. Caracteres generales del producto terminado

Entre las pruebas de un producto figurarán siempre determinados controles de las características generales del mismo. Estas pruebas de control se referirán, siempre que sea procedente, a la determinación de las masas medias y las desviaciones máximas, las pruebas mecánicas, físicas o microbiológicas, los caracteres organolépticos, las características físicas como la densidad, el pH, el índice de refracción, etc. El solicitante deberá definir, en cada caso particular, las normas y los límites de tolerancia de cada uno de estos caracteres.

Las condiciones de las pruebas y, en su caso, el aparato o equipo utilizado y las normas se describirán con precisión cuando no figuren en la Farmacopea europea o en la farmacopea nacional de los Estados miembros o cuando no sean aplicables los métodos prescritos por las citadas farmacopeas.

Además, las formas farmacéuticas sólidas que deban administrarse por vía oral serán sometidas a estudios *in vitro* de la liberación y la velocidad de disolución de la sustancia o sustancias activas; dichos estudios se efectuarán igualmente en caso de otro tipo de administración si las autoridades competentes del Estado miembro en cuestión lo estiman necesario.

1.2. Identificación y determinación de la sustancia o sustancias activas

La identificación y la determinación de la sustancia o sustancias activas se efectuarán bien sobre una muestra representativa del lote de fabricación, bien sobre un determinado número de dosis analizadas aisladamente.

Salvo debida justificación, la desviación máxima tolerable del contenido de sustancia activa en el producto terminado no podrá ser superior a $\pm 5\%$ en el momento de fabricación.

Basándose en las pruebas de estabilidad, el fabricante deberá proponer y justificar límites de tolerancia máximos aceptables del contenido de sustancia activa en el producto terminado aplicables durante todo el período de validez propuesto para el producto.

En ciertos casos excepcionales de mezclas particularmente complejas, en las que la determinación de las sustancias activas, muy numerosas o presentes sólo en muy pequeñas proporciones, requiera investigaciones igualmente complejas y difícilmente aplicables a cada lote de fabricación, podrá omitirse la determinación de una o varias sustancias activas en el producto terminado, con la condición expresa de que estas determinaciones se efectúen en fases intermedias del proceso de fabricación. Esta excepción no podrá extenderse a la caracterización de dichas sustancias. Esta técnica simplificada deberá completarse con un método de evaluación cuantitativa que permita a las autoridades competentes la adecuación del medicamento a las especificaciones, después de su comercialización.

▼B

Si los métodos fisicoquímicos no bastan para proporcionar suficiente información sobre la calidad del producto, será obligatoria una prueba biológica *in vitro* o *in vivo*. Siempre que sea posible, en esta prueba deberán emplearse materiales de referencia y un análisis estadístico que permita calcular los límites de confianza. Cuando estas pruebas no puedan realizarse con el producto terminado, será admisible que se lleven a cabo en una fase intermedia, lo más cerca posible del fin del proceso de fabricación.

Cuando de los datos suministrados conforme a lo dispuesto en la sección B se desprenda que en la fabricación del medicamento se utiliza una sobredosis importante de una sustancia activa, la descripción de los métodos de control del producto terminado deberá incluir, en su caso, el estudio químico y, si fuera necesario, el estudio toxicofarmacológico de la alteración sufrida por esta sustancia, con caracterización o determinación, si ha lugar, de los productos de degradación.

1.3. *Identificación y determinación de los componentes del excipiente*

En la medida de lo necesario, los componentes del excipiente o excipientes serán objeto, como mínimo, de pruebas de identificación.

La técnica presentada para la identificación de los colorantes deberá permitir la verificación de que figuran en la relación anexa a la Directiva 78/25/CEE.

Serán sometidos obligatoriamente a una prueba límite superior e inferior los agentes conservantes y a una prueba límite superior cualquier otro constituyente del excipiente que pueda afectar desfavorablemente a las funciones fisiológicas; el excipiente será sometido obligatoriamente a una prueba límite superior e inferior si puede actuar sobre la biodisponibilidad de un principio activo, a menos que la biodisponibilidad esté garantizada por otras pruebas apropiadas.

1.4. *Pruebas de inocuidad*

Independientemente de las pruebas toxicofarmacológicas presentadas con la solicitud de autorización de comercialización, deberán figurar en el expediente analítico los pormenores de las pruebas de inocuidad como, por ejemplo, las de esterilidad, endotoxinas bacterianas, pirógenos y tolerancia local en animales, en todos aquellos casos en que dichas pruebas deban efectuarse sistemáticamente para comprobar la calidad del producto.

G. PRUEBAS DE ESTABILIDAD

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización, de acuerdo con las letras f) e i) del apartado 3 del artículo 12, se presentarán con arreglo a las indicaciones siguientes.

Deberán describirse las investigaciones que hayan permitido determinar el período de validez, las condiciones recomendadas para la conservación y las especificaciones al final del período de validez que propone el solicitante.

Cuando se trate de premezclas para alimentos medicamentosos, también se incluirá la información necesaria sobre el período de validez de los alimentos medicamentosos fabricados con dichas premezclas, con arreglo a las instrucciones de uso recomendadas.

Si un producto terminado tiene que ser reconstituido previamente a su administración, se especificarán los pormenores relativos al período de validez propuesto para el producto reconstituido, junto con los datos pertinentes sobre su estabilidad.

Cuando se trate de viales multidosis, se presentarán los datos relativos a la estabilidad para justificar el período de validez del vial después de la primera utilización.

Cuando un producto terminado pueda dar lugar a productos de degradación, el solicitante deberá señalarlos, indicando los métodos de caracterización y los procedimientos analíticos.

Las conclusiones deberán incluir los resultados de los análisis, justificando el período de validez propuesto en las condiciones de conservación que se recomiendan, así como las especificaciones del producto terminado al final de su período de validez en dichas condiciones recomendadas de conservación.

Deberá indicarse el nivel máximo aceptable de los productos de degradación al final del período de validez.

Se presentará un estudio sobre la interacción del producto y del recipiente en los casos en que dicha interacción sea posible, especialmente cuando se trate de preparados inyectables o de aerosoles para uso interno.



PARTE 3

Pruebas de inocuidad y estudio de los residuos

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización conforme a lo dispuesto en la letra j) del apartado 3 del artículo 12 y en el apartado 1 del artículo 13 se presentarán con arreglo a las siguientes indicaciones.

Los Estados miembros velarán por que las pruebas se realicen de conformidad con los principios de las prácticas correctas de laboratorio que establecen la Directiva 87/18/CEE del Consejo, de 18 de diciembre de 1986, sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de prácticas correctas de laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas ⁽¹⁾ y la Directiva 88/320/CEE del Consejo, de 9 de junio de 1988, relativa a la inspección y verificación de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) ⁽²⁾.

A. PRUEBAS DE INOCUIDAD

Capítulo I

Realización de las pruebas

1. Introducción

La documentación relativa a la inocuidad deberá poner de manifiesto:

- 1) la toxicidad potencial del medicamento y los efectos peligrosos o negativos que pudieran producirse en el animal en las condiciones de uso propuestas; estos efectos se valorarán en función de la gravedad del proceso patológico de que se trate;
- 2) los posibles efectos nocivos para el hombre de los residuos del medicamento veterinario o sustancia presentes en productos alimenticios que procedan de animales tratados y los inconvenientes que puedan crear dichos residuos en la transformación industrial de los productos alimenticios;
- 3) los riesgos potenciales que puedan resultar de la exposición del hombre al medicamento, por ejemplo durante la administración de éste al animal;
- 4) los posibles riesgos para el medio ambiente debidos al uso del medicamento.

Todos los resultados deberán ser fiables y de aplicación general. En la medida en que sea conveniente, se utilizarán procedimientos matemáticos y estadísticos para la elaboración de los métodos experimentales y la valoración de los resultados. Además, será necesario informar a los clínicos sobre el potencial terapéutico del producto y los riesgos anejos a su empleo.

En algunos casos podrá ser necesario someter a prueba los metabolitos del compuesto original cuando éstos constituyan los residuos en cuestión.

Un excipiente que se utilice por primera vez en el ámbito farmacéutico deberá considerarse como una sustancia activa.

2. Farmacología

Los estudios farmacológicos resultan fundamentales para poner en evidencia los mecanismos de producción de los efectos terapéuticos del medicamento. Por consiguiente, los estudios farmacológicos realizados con especies de animales diana y de experimentación se incluirán en la parte 4.

Sin embargo, los estudios farmacológicos también pueden ser de utilidad para el análisis de los fenómenos toxicológicos. Además, si un medicamento provoca un efecto farmacológico exento de toxicidad o bien el efecto se logra con dosis inferiores a las necesidades para producir toxicidad, habrá que tener en cuenta dicho efecto farmacológico a la hora de evaluar la inocuidad del producto.

⁽¹⁾ DO L 15 de 17.1.1987, p. 29. Directiva modificada por la Directiva 1999/11/CE de la Comisión (DO L 77 de 23.3.1999, p. 8).

⁽²⁾ DO L 145 de 11.6.1988, p. 35. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 1999/12/CE de la Comisión (DO L 77 de 23.3.1999, p. 22).

▼B

Por tanto, los pormenores de los estudios farmacológicos practicados con animales de laboratorio, así como la información pertinente relativa a los estudios clínicos realizados con el animal diana deberán preceder siempre a la documentación sobre la inocuidad.

3. Toxicidad

3.1. Toxicidad por dosis única

El estudio de la toxicidad por dosis única puede ser útil para prever:

- los posibles efectos en la especie animal diana tras una sobredosis aguda,
- los posibles efectos tras una administración accidental en el hombre,
- las dosis convenientes para el estudio de la administración repetida.

El estudio de la toxicidad por dosis única deberá poner en evidencia los efectos tóxicos agudos de la sustancia y el tiempo que tardan éstos en aparecer y remitir.

En principio, el estudio deberá efectuarse con dos especies de mamíferos como mínimo. Una de estas especies podrá sustituirse, cuando proceda, por una especie animal a la que se destine el medicamento. Normalmente deberán utilizarse al menos dos vías de administración; una de ellas será idéntica, o similar, a la propuesta para la especie diana. Si se prevé una exposición considerable del usuario al medicamento, por ejemplo por inhalación o contacto dérmico, habrá que estudiar estas vías.

Con el fin de reducir el número de animales utilizados y su sufrimiento, se están poniendo a punto continuamente nuevos protocolos para llevar a cabo la prueba de toxicidad por dosis única. Se aceptarán los estudios realizados de acuerdo con estos nuevos procedimientos si están debidamente validados, así como aquellos conformes a directrices establecidas y reconocidas internacionalmente.

3.2. Toxicidad por administración continuada

Las pruebas de toxicidad por administración continuada tendrán como objeto revelar las alteraciones fisiológicas o patológicas subsiguientes a la administración repetida de la sustancia activa o de la asociación de sustancias activas que se estén estudiando, y establecer la relación de dichas alteraciones con la posología.

Cuando se trate de sustancias o medicamentos que vayan a administrarse únicamente a animales no productores de alimentos, en principio será suficiente el estudio de la toxicidad por administración continuada en una especie animal de experimentación. Este estudio podrá sustituirse por un estudio realizado en el animal diana. La frecuencia y la vía de administración, así como la duración del estudio, se determinarán teniendo en cuenta las condiciones previstas de uso clínico. El investigador deberá justificar la extensión y la duración de los ensayos, así como las dosis escogidas.

Cuando se trate de sustancias o medicamentos que vayan a administrarse a animales productores de alimentos, el estudio deberá realizarse al menos en dos especies, de las cuales una no pertenecerá al orden de los roedores. El investigador justificará la elección de las especies, basándose en los conocimientos adquiridos sobre el metabolismo del producto en animales y en el hombre. La sustancia objeto del ensayo se administrará por vía oral. La duración del ensayo será, como mínimo, de 90 días. El investigador describirá con claridad y justificará el método y la frecuencia de la administración, así como la duración de los ensayos.

En principio, convendrá elegir la dosis máxima de manera que haga aparecer los efectos nocivos. La dosis mínima no deberá provocar ningún efecto tóxico.

La evaluación de los efectos tóxicos se basará en la observación del comportamiento y crecimiento, en los análisis hematológicos y fisiológicos —particularmente de los órganos excretores— y también en los informes necrópsicos acompañados de los exámenes histológicos. La elección y extensión de cada grupo de pruebas dependerá de la especie animal que se utilice y del estado de los conocimientos científicos.

Cuando se trate de nuevas asociaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas con arreglo a las disposiciones de la presente Directiva, el investigador podrá, si lo justifica, modificar de forma adecuada las pruebas de administración continuada, excepto en el caso de que las pruebas de toxicidad hayan revelado fenómenos de potenciación o nuevos efectos tóxicos.

▼B3.3. *Tolerancia en el animal diana*

Se describirá detalladamente cualquier signo de intolerancia que se observe durante el estudio realizado con la especie diana de conformidad con los requisitos de la sección B del capítulo I de la parte 4. Se indicará el estudio, la especie y la raza de que se trate, así como la dosis a la que se manifiesta la intolerancia. Se incluirá también cualquier alteración fisiológica imprevista.

3.4. *Efectos tóxicos en la función reproductora, incluida la teratogenicidad*

3.4.1. Estudio de los efectos en la reproducción

El estudio tiene como fin detectar posibles alteraciones de la función reproductora en el macho o en la hembra, o la existencia de efectos nocivos para la prole tras la administración del medicamento o sustancia objeto de la investigación.

Cuando se trate de sustancias o medicamentos que vayan a administrarse a animales productores de alimentos, el estudio de los efectos sobre la función reproductora deberá abarcar dos generaciones al menos en una especie, por lo general un roedor. La sustancia o producto en estudio se administrará a machos y hembras en un momento adecuado previo al apareamiento. Dicha administración se prolongará hasta el destete de la segunda generación filial. Se utilizarán, como mínimo, tres dosis distintas. La dosis máxima se seleccionará de manera que haga aparecer los efectos nocivos. La dosis mínima no deberá provocar ningún efecto tóxico.

La evaluación de los efectos sobre la función reproductora se basará en la fertilidad, la preñez y el comportamiento materno, en la lactancia, el crecimiento y el desarrollo de la primera generación filial desde la concepción hasta la madurez, y en el desarrollo de la segunda generación filial hasta el destete.

3.4.2. Estudio de la toxicidad embrionaria y fetal, incluida la teratogenicidad

Cuando se trate de sustancias o medicamentos que vayan a administrarse a animales destinados a la producción de alimentos, se estudiará la toxicidad embrionaria y fetal, incluyendo la teratogenicidad. Este estudio se realizará al menos en dos especies de mamíferos, por lo general un roedor y el conejo. El protocolo de la prueba (número de animales, dosis, momento de la administración y criterios de evaluación de los resultados) dependerá del estado de los conocimientos científicos en el momento en que se presente la solicitud y del nivel de significación estadística que deban alcanzar los resultados. El estudio con roedores podrá combinarse con el estudio de los efectos sobre la función reproductora.

Cuando se trate de sustancias o medicamentos que no vayan a administrarse a animales destinados a la producción de alimentos, la toxicidad embrionaria y fetal, incluyendo la teratogenicidad, habrá de estudiarse al menos en una especie, que podrá ser la especie diana, si el producto está destinado a animales que puedan emplearse para la cría.

3.5. *Mutagenicidad*

La prueba de mutagenicidad tiene por objeto determinar la capacidad de una sustancia para provocar cambios transmisibles en el material genético celular.

Se valorarán las propiedades mutágenas de toda sustancia nueva que se vaya a utilizar en los medicamentos veterinarios.

El número y los tipos de ensayos, así como los criterios de evaluación de los resultados, dependerán del estado de los conocimientos científicos en el momento en que se presente la solicitud.

3.6. *Carcinogenicidad*

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales serán necesarios cuando se trate de una sustancia con la que el hombre pueda entrar en contacto:

- si ésta presenta una estrecha analogía química con sustancias cancerígenas conocidas,
- si, durante la prueba de mutagenicidad, la sustancia ha producido alguna manifestación que indique una posible carcinogenicidad,
- si, durante la prueba de toxicidad, la sustancia ha provocado signos sospechosos.

▼B

Deberá tenerse en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento en que se presente la solicitud para diseñar el estudio de carcinogenicidad y valorar sus resultados.

3.7. *Excepciones*

Se deberá estudiar la absorción sistémica de los medicamentos de uso tópico en la especie animal diana. Si se demuestra que dicha absorción es despreciable, se podrán omitir las pruebas de toxicidad por administración continuada, el estudio de los efectos tóxicos en la función reproductora y el estudio de carcinogenicidad, a menos que:

- se prevea la ingestión del medicamento por parte del animal en las condiciones de uso establecidas,
- el medicamento puede entrar en contacto con productos alimenticios procedentes del animal tratado (preparados intramamarios).

4. **Otros requisitos**4.1. *Immunotoxicidad*

Cuando en los estudios con administración continuada realizados en animales se observen alteraciones específicas en el peso o la histología de los órganos linfoides y cambios en la celularidad del tejido linfoide, la médula ósea o los linfocitos circulantes, el investigador considerará la necesidad de efectuar exámenes suplementarios de los efectos del medicamento sobre el sistema inmunológico.

Se tendrá en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento en que se presente la solicitud para diseñar dichos exámenes y valorar los resultados.

4.2. *Propiedades microbiológicas de los residuos*

4.2.1. Efectos potenciales sobre la flora intestinal humana

Se investigará el riesgo microbiológico que suponen los residuos de compuestos antimicrobianos para la flora intestinal humana, y ello de acuerdo con el estado de los conocimientos científicos en el momento en que se presente la solicitud.

4.2.2. Efectos potenciales sobre los microorganismos utilizados en la transformación industrial de productos alimenticios

En algunos casos puede resultar necesario efectuar pruebas para determinar si los residuos pueden dificultar los procesos técnicos de transformación industrial de productos alimenticios.

4.3. *Observaciones sobre el uso terapéutico en seres humanos*

Se facilitará la información que demuestre si los componentes del medicamento veterinario tienen un uso terapéutico en los seres humanos o no. En caso afirmativo, se elaborará un informe sobre la totalidad de los efectos observados en los seres humanos (incluyendo las reacciones adversas) y sus causas, en la medida en que puedan resultar importantes a la hora de valorar el medicamento veterinario, y, cuando proceda, se aportarán en apoyo los resultados de pruebas presentadas en la documentación bibliográfica. Si los componentes del medicamento veterinario no tienen o han dejado de tener un uso terapéutico en los seres humanos, se harán constar los motivos.

5. **Ecotoxicidad**

5.1. El estudio de la ecotoxicidad de un medicamento veterinario tiene como objeto evaluar los efectos nocivos para el medio ambiente que puede provocar el uso del producto y definir las medidas que puedan ser necesarias para reducir el riesgo.

5.2. La evaluación de la ecotoxicidad será obligatoria en toda solicitud de autorización de comercialización de un medicamento veterinario distinta de las solicitudes presentadas conforme a la letra j) del artículo 12 y el apartado 1 del artículo 13.

5.3. Por lo general, la evaluación se llevará a cabo en dos fases.

En la primera fase, el investigador deberá evaluar las posibilidades de que el producto, las sustancias activas o los metabolitos entren en contacto con el medio ambiente. Tendrá en cuenta para ello:

- la especie diana y la pauta de uso propuesta (por ejemplo, medicación colectiva o individual),

▼B

- el modo de administración y, en particular, el grado probable de incorporación directa del producto al ecosistema,
 - la posibilidad de que el producto, las sustancias activas o sus metabolitos pasen de los animales tratados al medio ambiente mediante excreción, y la persistencia de las excretas,
 - la eliminación de los desechos o del producto que no haya sido utilizado.
- 5.4. En la segunda fase, el investigador valorará la necesidad de estudiar más a fondo los efectos del producto en determinadas ecosistemas, teniendo en cuenta el grado de exposición del producto al medio ambiente y la información sobre las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas y/o toxicológicas del compuesto, obtenida mediante los demás ensayos y pruebas que establece la presente Directiva.
- 5.5. Cuando proceda, se requerirá una investigación complementaria sobre:
- el destino y el comportamiento en el suelo,
 - el destino y el comportamiento en el agua y en el aire,
 - los efectos en los organismos acuáticos,
 - los efectos en los organismos distintos del organismo diana.

Estos estudios complementarios deberán realizarse de acuerdo con los tests de protocolos establecidos en el Anexo V de la Directiva 67/548/CEE del Consejo, de 27 de junio de 1967, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas ⁽¹⁾, o, donde un punto concreto no esté adecuadamente cubierto por estos protocolos, de acuerdo con otros internacionalmente reconocidos sobre el medicamento veterinario, los principios activos o los metabolitos excretados, según proceda. El número y el tipo de pruebas, así como los criterios de evaluación, dependerán del estado de los conocimientos científicos en el momento en que se efectúe la solicitud.

Capítulo II

Presentación de los datos y documentos

Como en todo trabajo científico, el expediente de las pruebas de inocuidad deberá incluir:

- a) una introducción en la que se defina el objeto, junto con los datos bibliográficos apropiados;
- b) la identificación detallada de la sustancia objeto de estudio, con inclusión de los datos siguientes:
- denominación común internacional (DCI),
 - nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA),
 - números-CAS (Chemical Abstract Service),
 - clasificación terapéutica y farmacológica,
 - sinónimos y abreviaturas,
 - fórmula estructural,
 - fórmula molecular,
 - peso molecular,
 - grado de impurezas,
 - composición cualitativa y cuantitativa de las impurezas,
 - descripción de las propiedades físicas,
 - punto de fusión,
 - punto de ebullición,
 - presión de vapor,
 - solubilidad en el agua y en los solventes orgánicos expresada en g/l, con indicación de la temperatura,
 - densidad,
 - espectro de refracción, rotación, etc;
- c) un plan experimental detallado que justifique la eventual ausencia de determinadas pruebas anteriormente citadas, una descripción de los métodos seguidos, de los aparatos y materiales utilizados, de la especie, raza o linaje de los animales, de su origen, y, cada vez que estén disponibles, de su número y de las condiciones de alojamiento y alimentación, precisando, entre otros datos, si están exentos de gérmenes patógenos específicos (SPF);

⁽¹⁾ DO 196 de 16.8.1967, p. 1. Directiva cuya última modificación la constituye la Directiva 2000/33/CE de la Comisión (DO L 136 de 8.6.2000, p. 90).

▼B

- d) todos los resultados obtenidos, ya sean favorables o desfavorables. Los datos originales deberán ser lo suficientemente detallados para permitir una evaluación crítica, al margen de la interpretación del autor. Se podrán añadir ilustraciones a los resultados, a título de explicación;
- e) un análisis estadístico de los resultados, cuando así lo exija la programación de las pruebas, y de la discrepancia entre los datos;
- f) una discusión objetiva de los resultados conseguidos que proporcione conclusiones sobre la inocuidad de la sustancia, sobre los márgenes de seguridad en el animal de experimentación y en el animal diana y las posibles reacciones adversas, sobre el campo de aplicación, sobre las dosis eficaces y las posibles incompatibilidades;
- g) una descripción pormenorizada y una minuciosa discusión de los resultados del estudio de la inocuidad de los residuos en los productos alimenticios y de su importancia en la evaluación de los riesgos potenciales que implican los residuos para el hombre. Se adjuntará a la discusión una serie de propuestas que garanticen que la aplicación de criterios internacionalmente reconocidos excluye cualquier peligro para el hombre, por ejemplo, dosis de efecto nulo en los animales, propuestas para la elección del factor de seguridad y la ingesta diaria aceptable (IDA);
- h) una discusión detallada de todos los riesgos para las personas que preparen el medicamento o lo administren a los animales, acompañada de las medidas adecuadas para reducir dichos riesgos;
- i) una discusión detallada de los posibles riesgos para el medio ambiente debidos al uso del medicamento veterinario en las condiciones prácticas propuestas, acompañado de las sugerencias pertinentes para reducir dichos riesgos;
- j) toda la información necesaria para que el clínico conozca en la mayor medida posible la utilidad del producto de que se trate. Se añadirán las indicaciones referentes a las reacciones adversas y al posible tratamiento de las reacciones tóxicas agudas en el animal al que se ha de administrar el medicamento;
- k) un informe pericial que contenga un análisis crítico pormenorizado de la información anteriormente mencionada, realizado de acuerdo con el estado de los conocimientos científicos en el momento en que se efectúe la solicitud, junto con un resumen detallado de todos los resultados de las pruebas de inocuidad pertinentes y referencias bibliográficas precisas.

B. ESTUDIO DE LOS RESIDUOS**Capítulo I***Realización de las pruebas***1. Introducción**

A efectos de la presente Directiva, se entenderá por «residuos» todas las sustancias activas o sus metabolitos que subsistan en la carne u otros productos alimenticios procedentes del animal al que se haya administrado el medicamento de que se trate.

El estudio de los residuos tendrá por objeto determinar si persisten residuos en los productos alimenticios procedentes de animales tratados —y, en caso afirmativo, en qué condiciones y en qué grado— así como los periodos de supresión que habrán de respetarse para excluir cualquier riesgo para la salud humana al igual que los inconvenientes para la transformación industrial de los productos alimenticios.

La valoración del riesgo debido a los residuos incluirá pruebas para determinar si éstos se encuentran en los animales tratados en las condiciones de uso recomendadas, así como el estudio de sus efectos.

Cuando se trate de medicamentos veterinarios para animales productores de alimentos, la documentación relativa a los residuos deberá poner de manifiesto:

- 1) en qué grado y cuánto tiempo persisten los residuos del medicamento veterinario o sus metabolitos en los tejidos del animal tratado o en los productos alimenticios procedentes de éste;
- 2) que es posible establecer, con el fin de prevenir cualquier riesgo para la salud del consumidor de productos alimenticios procedentes de animales tratados o los inconvenientes en la transformación industrial de aquéllos, un período de supresión razonable que pueda respetarse en las condiciones prácticas de cría;

▼B

- 3) que existen métodos analíticos prácticos rutinarios que permitan comprobar de forma sistemática el cumplimiento del período de supresión.

2. **Metabolismo y cinética de los residuos**

2.1. *Farmacocinética (absorción, distribución, biotransformación y eliminación)*

El estudio farmacocinético de los residuos de medicamentos veterinarios tiene como objeto evaluar la absorción, distribución, biotransformación y eliminación del producto en la especie diana.

Se administrará a la especie diana la dosis máxima recomendada del producto terminado o de una formulación bioequivalente.

Se describirá detalladamente el grado de absorción del medicamento en función del modo de administración utilizado. Si se demuestra que la absorción sistémica de un producto de uso tópico es despreciable, no será necesario proseguir el estudio.

Se describirá la distribución del medicamento en el animal diana; se estudiará la posibilidad de que el producto se fije a las proteínas plasmáticas o pase a la leche o a los huevos, así como la acumulación de compuestos lipófilos.

Se describirán las vías de eliminación del producto en el animal diana y se identificarán y caracterizarán los metabolitos principales.

2.2. *Depleción de los residuos*

Este estudio, que consiste en medir la velocidad de depleción de los residuos en el animal diana después de la última administración del medicamento, tiene por objeto permitir la determinación del período de supresión.

Se determinará la cantidad de residuos presentes en el animal de experimentación en distintos momentos después de la última administración del medicamento, utilizando para ello métodos físicos, químicos o biológicos adecuados; se indicará el procedimiento técnico así como la fiabilidad y sensibilidad del método empleado.

3. **Método de análisis sistemático de detección de residuos**

El método de análisis propuesto deberá poder realizarse durante los controles sistemáticos y tener un grado de sensibilidad que permita detectar con certeza la presencia de residuos en cantidades superiores a los límites legalmente permitidos.

Dicho método tendrá que estar validado y ser lo suficientemente sencillo para que pueda aplicarse en las condiciones normales de control sistemático de residuos.

Se hará una descripción detallada del método, que deberá incluir los siguientes datos:

- especificidad,
- exactitud, incluyendo sensibilidad,
- precisión,
- límite de detección,
- límite de cuantificación,
- practicabilidad y aplicabilidad en condiciones normales de laboratorio,
- susceptibilidad a las interferencias.

La idoneidad del método analítico propuesto se valorará a la luz del estado de los conocimientos científicos en el momento en que se realice la solicitud.

Capítulo II

Presentación de los datos y documentos

Como en todo trabajo científico, el expediente del estudio de los residuos deberá incluir:

- a) una introducción en la que se defina el objeto, junto con los datos bibliográficos apropiados;
- b) la identificación detallada del medicamento, con inclusión de los datos siguientes:
 - composición,
 - pureza,

▼**B**

- identificación del lote,
 - relación con el producto terminado,
 - actividad específica y pureza radiológica de las sustancias marcadas,
 - posición de los átomos marcados en la molécula;
- c) un plan experimental detallado que justifique la eventual ausencia de determinadas pruebas citadas anteriormente, una descripción de los métodos seguidos, de los aparatos y materiales utilizados, de la especie, raza o linaje de los animales, de su origen, de su número y de las condiciones de alojamiento y alimentación;
- d) todos los resultados obtenidos, ya sean favorables o desfavorables. Los datos originales deberán ser lo suficientemente detallados para permitir una evaluación crítica, al margen de la interpretación del autor. Se podrán añadir ilustraciones a los resultados;
- e) un análisis estadístico de los resultados, cuando así lo exija la programación de las pruebas, y de la discrepancia entre los datos;
- f) una discusión objetiva de los resultados conseguidos. Se incluirán los límites máximos propuestos para el residuo de principios activos contenidos en el producto, especificando el residuo marcador y los tejidos diana. Asimismo, se propondrá un período de supresión que garantice la ausencia de residuos potencialmente perjudiciales para los consumidores en los productos alimenticios procedentes de los animales tratados;
- g) un informe pericial final que contenga un análisis crítico pormenorizado de la información anteriormente mencionada, realizado de acuerdo con el estado de los conocimientos científicos en el momento en que se efectúe la solicitud, junto con un resumen detallado de todos los resultados del estudio de los residuos y referencias bibliográficas precisas.

*PARTE 4***Estudios preclínicos y clínicos**

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización, de conformidad con la letra j) del apartado 3 del artículo 12 y el apartado 1 del artículo 13, se presentarán con arreglo a lo dispuesto en la presente parte.

Capítulo I

Requisitos preclínicos

Los estudios preclínicos tienen por objeto determinar la actividad farmacológica y la tolerancia del producto.

A. FARMACOLOGÍA

A.1. *Farmacodinamia*

El estudio farmacodinámico deberá efectuarse siguiendo dos planteamientos distintos.

Por una parte, se describirán de manera adecuada el mecanismo de acción y los efectos farmacológicos en que se basa la aplicación práctica recomendada, expresando los resultados de forma cuantitativa (curvas dosis-efecto, tiempo-efecto u otras) y, en la medida de lo posible, comparándolos con los de un producto cuya actividad se conozca. Cuando se diga de una sustancia activa que posee una eficacia superior, deberá demostrarse la diferencia y que ésta es estadísticamente significativa.

Por otra parte, el investigador proporcionará una valoración farmacológica global de la sustancia activa, con especial referencia a la posibilidad de que existan reacciones adversas. Por lo general, deberán examinarse las principales funciones.

El investigador estudiará los efectos de la vía de administración, de la formulación, etc. sobre la actividad farmacológica de la sustancia activa.

Se hará una investigación más a fondo cuando la dosis recomendada se aproxime a la dosis que provoque reacciones adversas.

Cuando las técnicas experimentales no sean las utilizadas habitualmente, se describirán de forma tal que permitan su reproducción, y el investigador deberá demostrar su validez. Los resultados de las pruebas deberán expresarse claramente y, cuando se trate de determinado tipo de pruebas, se hará referencia a su significación estadística.

▼B

Deberá investigarse igualmente, salvo justificación apropiada, toda modificación cuantitativa de los efectos que resulte de una administración reiterada del producto.

Las asociaciones de medicamentos podrán justificarse bien por necesidades farmacológicas, bien por indicaciones clínicas. En el primer caso, el estudio farmacodinámico o farmacocinético deberá poner en evidencia aquellas interacciones que hagan recomendable la asociación para el uso clínico. En el segundo caso, cuando la experimentación clínica tenga por objeto justificar científicamente la asociación de medicamentos, el investigador deberá comprobar que los efectos esperados de la asociación pueden demostrarse en animales y estudiará, como mínimo, la importancia de las reacciones adversas. En caso de que una asociación incluya un nuevo principio activo, este último deberá ser objeto de un minucioso estudio previo.

A.2. Farmacocinética

Por lo general, los datos farmacocinéticos básicos de una sustancia activa nueva tienen utilidad clínica.

La farmacocinética tiene dos áreas principales:

- i) la farmacocinética descriptiva que permite determinar los parámetros básicos como el aclaramiento corporal, el volumen o volúmenes de distribución, el tiempo medio de permanencia, etc;
- ii) la utilización de dichos parámetros en el estudio de la relación entre la posología, la concentración plasmática y tisular y los efectos farmacológicos, terapéuticos o tóxicos.

Por lo general, el estudio farmacocinético en la especie diana resulta necesario para emplear medicamentos que presenten el mayor grado posible de eficacia e inocuidad. Este estudio tiene particular utilidad para el clínico a la hora de determinar la posología (vía y lugar de administración, dosis, intervalo entre dosis, número de administraciones, etc.) y de establecer ésta en función de determinadas variables de la población (edad, enfermedad, etc.). En algunos animales, este estudio puede ser más eficaz y, por lo general, proporciona mayor información que los estudios clásicos de evaluación de dosis.

Cuando se trate de nuevas asociaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas con arreglo a las disposiciones de la presente Directiva, no será necesario el estudio farmacocinético de la asociación fija si se puede demostrar que la administración de las sustancias activas de forma asociada no modifica sus propiedades farmacocinéticas.

A.2.1. Biodisponibilidad/Bioequivalencia

Se realizarán los estudios pertinentes sobre la biodisponibilidad para determinar la bioequivalencia en los casos siguientes:

- para comparar la nueva formulación de un medicamento con la existente,
- para comparar un nuevo modo o vía de administración con uno ya establecido,
- en todos los casos mencionados en el apartado 1 del artículo 13.

B. TOLERANCIA EN LA ESPECIE ANIMAL DIANA

El estudio se llevará a cabo en todas las especies animales a que esté destinado el medicamento. Se realizarán en todas estas especies animales las pruebas de tolerancia local y general que permitan determinar una dosis tolerada que permita unos márgenes de seguridad adecuados, así como los síntomas clínicos de intolerancia, utilizando la vía o vías recomendadas, en la medida en que ello pueda lograrse aumentando la dosis terapéutica o la duración del tratamiento. En el informe de las pruebas se describirán con el mayor detalle posible los efectos farmacológicos previsible y los efectos secundarios adversos. La evaluación de éstos se hará teniendo en cuenta que los animales empleados pueden ser muy valiosos.

El medicamento se administrará al menos por la vía recomendada.

C. RESISTENCIA

Cuando se trate de medicamentos empleados en la prevención o tratamiento de enfermedades infecciosas o infestaciones parasitarias en animales, se informará de la aparición de organismos resistentes.



Capítulo II

Requisitos clínicos

1. Principios generales

Los ensayos clínicos tienen por objeto mostrar o probar el efecto del medicamento veterinario tras la administración de la dosis recomendada y establecer las indicaciones y contraindicaciones en función de la especie, edad, raza y sexo, las instrucciones de uso y cualquier posible efecto secundario, así como la inocuidad y tolerancia en condiciones normales de uso.

Salvo debida justificación, los ensayos clínicos se realizarán con animales testigo (ensayos clínicos controlados). El efecto obtenido se comparará con el efecto de un placebo, con la ausencia de tratamiento o con el efecto de un medicamento autorizado del que conste el valor terapéutico. Se informará de todos los resultados obtenidos, ya sean positivos o negativos.

Se explicarán los métodos empleados para el diagnóstico y se clasificarán los resultados siguiendo criterios clínicos convencionales o cuantitativos. Se utilizarán métodos estadísticos apropiados que deberán justificarse.

Cuando se trate de un medicamento veterinario utilizado fundamentalmente como estimulante de la producción, se prestará especial atención:

- al rendimiento del producto animal,
- a la calidad del mismo (cualidades organolépticas, nutritivas, higiénicas y tecnológicas),
- a la eficacia nutritiva y al crecimiento del animal,
- al estado general de salud del animal.

Los datos experimentales deberán confirmarse con los datos obtenidos en condiciones prácticas de campo.

Cuando el solicitante pueda probar que no está en condiciones de proporcionar una información exhaustiva sobre el efecto terapéutico en relación con determinadas indicaciones terapéuticas:

- a) bien porque el medicamento de que se trate esté indicado en casos tan poco comunes que razonablemente no quepa esperar del solicitante unos datos exhaustivos,
- b) bien porque no se pueda facilitar una información exhaustiva en el estado de los conocimientos científicos del momento,

la concesión de la autorización de comercialización podrá quedar supeditada solamente al cumplimiento de las siguientes condiciones:

- a) el medicamento de que se trate se suministrará sólo por prescripción veterinaria y, en determinados casos, se administrará exclusivamente bajo estricto control veterinario,
- b) el prospecto y cualquier otra información deberán indicar al veterinario que la información disponible sobre el medicamento en determinados aspectos —que se especificarán— es, por el momento, incompleta.

2. Realización de los ensayos

Todos los ensayos clínicos veterinarios se realizarán con arreglo a un protocolo de prueba pormenorizado que deberá consignarse por escrito antes de iniciar el ensayo. Durante la elaboración de todo protocolo de prueba y a lo largo de la realización de ésta, se tendrá en cuenta en todo momento el bienestar de los animales de experimentación, aspecto que será objeto de supervisión veterinaria.

Se exigirán sistemáticamente procedimientos escritos preestablecidos referentes a la organización, realización, recopilación de datos, documentación y comprobación de los ensayos clínicos.

Antes de empezar cualquier ensayo, será necesario obtener y acreditar documentalmente el consentimiento con conocimiento de causa del propietario de los animales que se vayan a utilizar en el ensayo. En particular, se informará por escrito al propietario de los animales acerca de las consecuencias de la participación en el ensayo por lo que se refiere al destino posterior de los animales tratados o a la obtención de productos alimenticios a partir de los mismos. En la documentación del ensayo se incluirá una copia de dicha notificación, fechada y refrendada por el propietario del animal.

A menos que la prueba se realice según un método ciego, las disposiciones de los artículos 58, 59 y 60 relativos al etiquetado de medicamentos veterinarios serán aplicables por analogía al etiquetado de las formulaciones que se vayan a utilizar en los ensayos clínicos veterinarios. En todos los casos, en el

▼B

etiquetado deberá figurar de forma visible e indeleble «uso exclusivo en ensayos clínicos veterinarios».

Capítulo III

Datos y documentos

Como en todo trabajo científico, el expediente sobre la eficacia deberá incluir una introducción en la que se defina el objeto, junto con la documentación bibliográfica apropiada.

Todos los datos preclínicos y clínicos deberán ser lo suficientemente detallados para permitir un análisis objetivo. Se incluirán todos los estudios y ensayos, ya sean favorables o desfavorables al solicitante.

1. **Relación de las observaciones preclínicas**

Cuando sea posible, se aportarán datos sobre los resultados de:

- a) las pruebas que pongan de manifiesto las acciones farmacológicas;
- b) las pruebas que evidencien los mecanismos farmacológicos responsables del efecto terapéutico;
- c) las pruebas que demuestren los principales procesos farmacocinéticos.

Si, durante la realización de las pruebas, aparecieran resultados inesperados, será necesario describirlos.

Además, en todos los estudios preclínicos se incluirán los documentos siguientes:

- a) un resumen;
- b) un plan experimental detallado con la descripción de los métodos, aparatos y material utilizados, la identificación de los animales, su especie, su edad, peso, sexo, número y raza o linaje, la dosificación, vía y pauta de administración;
- c) una discusión objetiva de los resultados obtenidos, cuando proceda;
- d) una discusión objetiva de los resultados obtenidos que proporcione conclusiones sobre la inocuidad y la eficacia del producto.

Deberá explicarse la omisión total o parcial de estos datos.

2.1. *Relación de las observaciones clínicas*

Todos los investigadores deberán proporcionar la información en fichas individuales cuando el tratamiento sea individual y en fichas colectivas cuando el tratamiento sea colectivo.

Los datos se facilitarán de la siguiente manera:

- a) nombre, dirección, función y cualificación del investigador responsable;
- b) lugar y fecha en que se realiza el tratamiento; nombre y dirección del propietario de los animales;
- c) pormenores del protocolo de prueba que incluyan una descripción del método empleado, con los aspectos que garanticen el carácter aleatorio y ciego, la vía y pauta de administración, la dosificación, la identificación de los animales de experimentación, la especie, raza o linaje, la edad, el peso, el sexo y el estado fisiológico;
- d) método de cría y alimentación, con indicación de la composición de los alimentos y de la naturaleza y cantidad de todos los aditivos que contengan los alimentos;
- e) historia clínica (con toda la información posible), aparición y evolución de enfermedades intercurrentes;
- f) diagnóstico y métodos empleados;
- g) síntomas y gravedad de la enfermedad, de acuerdo con criterios convencionales, si ello fuera posible;
- h) identificación detallada de la formulación utilizada en el ensayo clínico;
- i) dosificación del medicamento, modo y vía de administración, posología y, en su caso, precauciones que se hayan tomado durante la administración (duración de la inyección, etc.);
- j) duración del tratamiento y período de observación posterior;
- k) todos los datos sobre los medicamentos que se hayan administrado durante el período de observación (además del medicamento objeto de estudio), bien previamente, bien simultáneamente al producto en estudio, en cuyo caso se detallarán las interacciones observadas;

▼B

- l) todos los resultados de los ensayos clínicos (incluyendo los resultados desfavorables o negativos) junto con una exposición de las observaciones clínicas y los resultados de las pruebas objetivas de actividad (análisis de laboratorio, pruebas funcionales) necesarios para evaluar la solicitud; se describirán las técnicas que se hayan empleado y se explicarán las variaciones de los resultados (por ejemplo, variantes metodológicas, diferencias individuales o influencia de la medicación); la comprobación del efecto farmacodinámico en el animal no bastará por sí sola para justificar conclusión sobre el efecto terapéutico;
- m) toda la información relativa a cualquier efecto involuntario observado, nocivo o no, así como las medidas consiguientes que se hayan adoptado; en la medida de lo posible, se investigará la relación causa-efecto;
- n) efectos en la producción de los animales (por ejemplo, puesta de huevos, producción de leche y función reproductora);
- o) la incidencia en la calidad de los productos alimenticios procedentes de animales tratados, en particular cuando se trate de medicamentos empleados para estimular la producción;
- p) una conclusión sobre cada caso individual, o colectivo cuando el tratamiento lo haya sido.

Cualquier omisión de datos mencionados en las letras a) a p) deberá estar debidamente justificada.

El titular de la autorización de comercialización del medicamento veterinario velará por que la documentación original, que constituye la base de la información facilitada, se conserve durante cinco años, como mínimo, desde el momento en que se retire la autorización.

2.2. *Resumen y conclusiones de las observaciones clínicas*

Se hará un resumen sinóptico de las pruebas y los resultados de cada ensayo clínico, que incluirá:

- a) el número de testigos, el número de animales tratados, de forma individual o colectiva, y un desglose según la especie, raza o linaje, edad y sexo;
- b) el número de animales cuyo estudio haya sido interrumpido antes del final, y los motivos de dicha interrupción;
- c) para los animales testigo, la información siguiente:
 - si no han sido sometidos a tratamiento,
 - si han recibido un placebo,
 - si han recibido otro medicamento autorizado de efecto conocido,
 - si han recibido la sustancia activa objeto de estudio según otra formulación o por otra vía;
- d) la frecuencia de las reacciones adversas observadas;
- e) observaciones relativas a la incidencia sobre la producción (por ejemplo, puesta de huevos, producción de leche, función reproductora y calidad del producto alimenticio);
- f) los datos sobre los animales de experimentación que presenten susceptibilidades particulares en razón de su edad, modo de cría, alimentación o destino, o cuyo estado fisiológico o patológico requiera una atención especial;
- g) un análisis estadístico de los resultados, cuando así lo exija la programación de los ensayos.

Por último, el investigador sacará conclusiones generales basándose en los resultados experimentales, y se pronunciará sobre la inocuidad del medicamento en las condiciones de uso propuestas, el efecto terapéutico y toda información pertinente acerca de las indicaciones y contraindicaciones, la posología y la duración media del tratamiento y, en su caso, las interacciones observadas con otros medicamentos o aditivos alimentarios, así como las precauciones particulares que deban tomarse durante el tratamiento y los síntomas clínicos de sobredosificación.

Cuando se trate de asociaciones fijas de medicamentos, el investigador deberá también sacar conclusiones relativas a la inocuidad y eficacia del producto en comparación con la administración de las distintas sustancias activas por separado.

3. **Informe pericial final**

El informe pericial final incluirá un análisis crítico pormenorizado de todos los datos preclínicos y clínicos a la luz del estado de los conocimientos científicos en el momento en que se efectúe la solicitud, junto con un

▼B

resumen detallado de los resultados de las pruebas y ensayos presentados y referencias bibliográficas precisas.

TÍTULO II

Requisitos relativos a los medicamentos veterinarios inmunológicos

Sin perjuicio de los requerimientos especiales establecidos por la legislación comunitaria para el control y la erradicación de la enfermedad del animal, los siguientes requerimientos se aplicarán a los productos veterinarios inmunológicos.

PARTE 5

Resumen del expediente

A. DATOS ADMINISTRATIVOS

El medicamento veterinario inmunológico objeto de la solicitud deberá identificarse por su nombre y el nombre de las sustancias activas, junto con la potencia, la forma farmacéutica, el método y la vía de administración y la descripción de la presentación final de venta del producto.

Se hará constar el nombre y domicilio del solicitante, junto con el nombre y dirección del fabricante y emplazamientos que intervienen en las distintas fases de la producción (incluido el fabricante del producto terminado y el fabricante o fabricantes de la sustancia o las sustancias activas), así como, cuando proceda, el nombre y domicilio del importador.

El solicitante comunicará el número y el título de los volúmenes de documentación que envía en apoyo de la solicitud e indicará, en su caso, las muestras que adjunta.

Se adjuntará a los datos administrativos un documento que acredite que el fabricante está autorizado a fabricar medicamentos veterinarios inmunológicos, según la definición del artículo 44 (con una breve descripción de las instalaciones de producción y la indicación del personal más importante y sus cualificaciones). Por otra parte, se incluirá la relación de organismos manejados en las instalaciones de producción.

El solicitante presentará la relación de los países en los que se haya concedido autorización, copias de todos los resúmenes de características del producto de acuerdo con el artículo 14 de la presente, en la forma aprobada por los Estados miembros, y la lista de países en que se haya presentado la solicitud.

B. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

El solicitante propondrá un resumen de las características del producto, de conformidad con el artículo 14.

Además, el solicitante deberá proporcionar una o varias muestras o maquetas de la presentación de venta del medicamento veterinario inmunológico, junto con un prospecto, cuando éste sea necesario.

C. INFORMES PERICIALES

De conformidad con los apartados 2 y 3 del artículo 15, todos los aspectos de la documentación deberán ir provistos de informes periciales.

Cada informe pericial consistirá en una evaluación crítica de las distintas pruebas o ensayos, realizados de conformidad con la presente Directiva, y deberá poner de manifiesto todos los datos pertinentes para la evaluación. El perito deberá indicar si, en su opinión, el producto de que se trate ofrece garantías suficientes en cuanto a calidad, inocuidad y eficacia. Un resumen objetivo no será suficiente.

Todos los datos importantes se resumirán en un apéndice del informe pericial, siempre que sea posible en forma de cuadros o gráficos. El informe pericial y los resúmenes contendrán referencias precisas a la información que figura en la documentación principal.

Cada informe pericial será elaborado por una persona con la debida formación y experiencia. El perito lo firmará y fechará y se adjuntará una breve reseña sobre la titulación, formación y experiencia profesional del perito. Se hará constar la relación profesional que guarda el perito con el solicitante.



PARTE 6

Ensayos analíticos (físicoquímicos, biológicos o microbiológicos) de los medicamentos veterinarios inmunológicos

Todos los procedimientos analíticos estarán en consonancia con los avances científicos más recientes y se tratará de procedimientos validados; se proporcionarán los resultados de los estudios de validación.

Todos los procedimientos analíticos deberán describirse de forma detallada, con objeto de que puedan reproducirse en las pruebas de control que se efectúen a solicitud de las autoridades competentes; deberá asimismo describirse con el necesario detalle todo aparato o equipo especial que pueda utilizarse, acompañando la descripción, cuando sea posible, de esquemas. La fórmula de los reactivos deberá completarse, en su caso, con el método de fabricación. En el caso de procedimientos analíticos incluidos en la Farmacopea europea o en la farmacopea de un Estado miembro, esta descripción podrá sustituirse por una referencia precisa a la farmacopea en cuestión.

A. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización según lo dispuesto en la letra c) del apartado 3 del artículo 12 se presentarán con arreglo a las siguientes disposiciones.

1. Composición cualitativa

Se entenderá por «composición cualitativa» del medicamento veterinario inmunológico la designación o descripción de todos sus componentes:

- la sustancia o sustancias activas,
- los componentes de los adyuvantes,
- el componente o componentes del excipiente, cualquiera que sea su naturaleza o la cantidad utilizada, incluyendo los conservantes, estabilizantes, emulgentes, colorantes, correctores del sabor, agentes aromáticos, marcadores, etc,
- los componentes de la forma farmacéutica administrada a los animales.

Esta información deberá complementarse con cualquier dato útil sobre el envase y, en su caso, el tipo de cierre, y deberán describirse también detalladamente los dispositivos que se vayan a emplear para utilizar o administrar el medicamento veterinario inmunológico y que se suministren junto con él.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en la letra c) del apartado 3 del artículo 12, se entenderá por «terminología usual» para la designación de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos:

- cuando se trate de productos que figuren en la Farmacopea europea o, en su defecto, en la farmacopea nacional de uno de los Estados miembros, la denominación principal de la monografía correspondiente, que será obligatoria para todas estas sustancias, con referencia a la farmacopea de que se trate,
- para los restantes productos, la denominación común internacional recomendada por la Organización Mundial de la Salud, que podrá ir acompañada de otra denominación común o, en su defecto, de la denominación científica exacta; los productos que carezcan de denominación común internacional o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, si ello fuera necesario,
- para las materias colorantes, la designación por el indicativo «E» que les atribuye la Directiva 78/25/CEE.

3. Composición cuantitativa

Para proporcionar la composición cuantitativa de las sustancias activas de un medicamento veterinario inmunológico, será preciso especificar siempre que sea posible el número de microorganismos, el contenido proteínico específico, la masa, el número de UI o unidades de actividad biológica, bien por dosis o por unidad de volumen, y, respecto al adyuvante y los componentes del excipiente, la masa o el volumen de cada uno de ellos, teniendo en cuenta debidamente lo especificado en la sección B.

Se utilizarán las unidades internacionales de actividad biológica que se hayan definido.

Las unidades de actividad biológica de las que no existan datos publicados se expresarán de forma que se proporcione información inequívoca sobre la actividad de los ingredientes, por ejemplo exponiendo el efecto inmunológico en que se basa el método de determinación de la dosis.

▼B**4. Desarrollo farmacéutico**

Se explicará la elección de la composición, los componentes y el recipiente, y se justificará con datos científicos relativos al desarrollo galénico. La eventual sobredosificación deberá indicarse y justificarse. Deberá demostrarse la eficacia del sistema de conservación.

B. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE FABRICACIÓN DEL PRODUCTO TERMINADO

La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en la letra d) del apartado 3 del artículo 12, deberá acompañar a la solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que proporcione una descripción adecuada de la naturaleza de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir como mínimo:

- las diversas fases de la fabricación (incluyendo los procesos de purificación) de forma que pueda evaluarse la reproducibilidad del proceso de fabricación y de los riesgos de efectos negativos sobre los productos terminados, como la contaminación microbiológica,
- en caso de fabricación continua, información completa sobre las medidas adoptadas para garantizar la homogeneidad y la constancia de cada lote de producto terminado,
- las sustancias que no puedan recuperarse a lo largo de la fabricación,
- datos sobre la mezcla, con la composición cuantitativa de todas las sustancias utilizadas,
- indicación de la fase de fabricación en la que se toman muestras para realizar controles durante el proceso.

C. PRODUCCIÓN Y CONTROL DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

A los efectos de la presente sección, se entenderá por «materiales de partida» todos los componentes utilizados en la producción del medicamento veterinario inmunológico. Los cultivos medios usados para la producción de la sustancia activa son considerados como un único material de partida.

En el caso de:

- una sustancia activa que no esté descrita en la Farmacopea europea ni en la farmacopea de algún Estado miembro, o de
- una sustancia activa descrita en la Farmacopea europea o en la farmacopea de un Estado miembro, si se prepara siguiendo un método que pueda dejar impurezas no mencionadas en la monografía de la farmacopea y cuya calidad no pueda ser controlada convenientemente por esta monografía,

que haya sido fabricada por una persona distinta del solicitante, este último podrá disponer que el fabricante de dicha sustancia activa proporcione directamente a las autoridades competentes la descripción detallada del método de fabricación, del control de calidad durante la fabricación y de la validación del proceso. En este caso, sin embargo, el fabricante deberá proporcionar al solicitante todos los datos que puedan resultar necesarios para que este último pueda asumir la responsabilidad del medicamento. El fabricante deberá comprometerse por escrito ante el solicitante a garantizar la constancia de los lotes y a no modificar el proceso de fabricación o las especificaciones sin haberle informado. Se deberán presentar a las autoridades competentes los datos y documentos necesarios en apoyo de solicitud de modificación de este tipo.

En los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización con arreglo a las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 y al apartado 1 del artículo 13, deberán figurar los resultados de las pruebas relativas al control de calidad de todos los componentes utilizados. Estos datos y documentos se presentarán con arreglo a las prescripciones siguientes.

1. Materiales de partida inscritos en las farmacopeas

Las monografías de la Farmacopea europea serán aplicables a todos los productos que figuren en ella.

Para los restantes productos, cada Estado miembro podrá exigir la observancia de su farmacopea nacional en relación con los productos que se fabriquen en su territorio.

A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 12, será suficiente la conformidad de los componentes respecto a las prescripciones de la Farmacopea europea o de la farmacopea de uno de los Estados miembros. En estos casos, la descripción de los métodos de análisis podrán sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.

▼B

Cuando una sustancia no esté descrita en la Farmacopea europea ni en la farmacopea nacional correspondiente, podrá permitirse hacer referencia a farmacopeas de terceros países; en tal caso, deberá presentarse la monografía, acompañada, en caso necesario, por una traducción de la que será responsable el solicitante.

En todos los casos, los colorantes deberán reunir los requisitos que se establecen en la Directiva 78/25/CEE.

Las pruebas sistemáticas que se realicen en cada lote de materiales de partida deberán llevarse a cabo tal y como estén descritas en la solicitud de autorización de comercialización. Si se utilizan pruebas distintas de las mencionadas en la farmacopea, deberá probarse que las materias primas corresponden a las exigencias de calidad de dicha farmacopea.

En aquellos casos en que la especificación u otras disposiciones incluidas en una monografía de la Farmacopea europea o en la farmacopea nacional de un Estado miembro no sea suficiente para garantizar la calidad del producto, las autoridades competentes podrán exigir especificaciones más apropiadas al solicitante de la autorización de comercialización del producto.

Las autoridades competentes informarán de ello a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate. El solicitante de la autorización de comercialización del producto comunicará a las autoridades responsables de dicha farmacopea los pormenores de la pretendida insuficiencia y las especificaciones adicionales que se hayan aportado.

Cuando un material de partida no está descrito ni en la Farmacopea europea ni en la farmacopea de un Estado miembro, es admisible que se siga la monografía de la farmacopea de un tercer país; en estos casos, el solicitante presentará un ejemplar de la monografía acompañada, cuando sea necesario, de la validación de los procedimientos analíticos contenidos en la monografía y, en su caso, de una traducción. En el caso de sustancias activas, deberá demostrarse la suficiencia de la monografía para controlar adecuadamente la calidad de dichos principios.

2. Materiales de partida no inscritos en una farmacopea

2.1. *Materiales de partida de origen biológico*

La descripción se presentará en forma de monografía.

Siempre que sea posible, la producción de vacunas se basará en un sistema de lote de inóculo y en bancos de células reconocidos. En caso de producción de medicamentos veterinarios inmunológicos consistentes en sueros, se indicará el origen, el estado sanitario general y la situación inmunológica de los animales productores; se utilizarán mezclas definidas de materiales de partida.

Deberán describirse y documentarse el origen y la historia de los materiales de partida. En caso de materiales de partida procedentes de ingeniería genética, esta información incluirá aspectos como la descripción de las células o cepas de partida, la construcción del vector de expresión (denominación, origen, función del replicón, estimulador del promotor y otros elementos reguladores), control de la secuencia de ADN o ARN insertada efectivamente, secuencias de oligonucleótidos del vector plasmídico en las células, plásmido utilizado para la contransfección, genes añadidos o suprimidos, propiedades biológicas de la construcción final y los genes expresados, número de copias y estabilidad genética.

Se comprobará la identidad y la posible presencia de agentes adventicios en todos los materiales de inóculo, incluyendo los bancos celulares y el suero de partida para la producción de antisuecos.

Se dará información sobre todas las sustancias de origen biológico utilizadas en cualquier fase del proceso de fabricación. Esta información incluirá:

- datos sobre el origen de los materiales,
- datos sobre cualquier transformación, purificación o inactivación realizada, así como sobre la validación de estos procesos y los controles durante los mismos,
- datos sobre pruebas de detección de la contaminación realizadas con cada lote de las sustancias.

Si se detecta o sospecha la presencia de agentes adventicios, el material correspondiente se eliminará o se utilizará en casos muy excepcionales sólo si el posterior tratamiento del producto garantiza la eliminación o inactivación de dichos agentes; esta eliminación o inactivación deberá quedar demostrada.

▼B

Si se utilizan bancos celulares, habrá que demostrar que las características de las células se mantienen sin cambios hasta el pase utilizado directamente en la producción.

En el caso de vacunas atenuadas vivas, deberá demostrarse la estabilidad de las características de atenuación del inóculo.

En caso necesario, deberán proporcionarse a las autoridades competentes muestras del material biológico de partida o de los reactivos utilizados en los métodos de ensayo, a fin de que dichas autoridades puedan disponer de la realización de las pruebas necesarias de comprobación.

2.2. *Materiales de partida de origen no biológico*

La descripción se presentará en forma de monografía con los siguientes encabezamientos:

- el nombre del material de partida que cumpla los requisitos del punto 2 de la sección A irá acompañado por sus sinónimos comerciales o científicos,
- la descripción del material de partida, establecida de forma similar a la utilizada en las descripciones de la Farmacopea europea,
- la función del material de partida,
- métodos de identificación,
- la pureza se describirá en relación con la cantidad total de impurezas previsibles, especialmente las que puedan tener un efecto nocivo y, cuando sea necesario, las que puedan afectar negativamente a la estabilidad del medicamento o distorsionar los resultados analíticos, teniendo en cuenta la combinación de sustancias a que se refiere la aplicación. Se indicará una breve descripción de las pruebas realizadas para establecer la pureza de cada lote del material de partida,
- cualquier precaución que pueda ser necesaria durante el almacenamiento del material de partida y, en su caso, su período de validez.

D. MEDIDAS ESPECÍFICAS RELATIVAS A LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES ANIMALES

El solicitante debe demostrar que el medicamento veterinario ha sido fabricado de acuerdo con la nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de encefalopatía espongiiforme animal a través de los medicamentos veterinarios y sus actualizaciones, publicada por la Comisión Europea en el volumen 7 de su publicación *Normas sobre medicamentos veterinarios de la Comunidad Europea*.

E. PRUEBAS DE CONTROL EFECTUADAS DURANTE LA PRODUCCIÓN

Los datos y documentos que se adjunten a una solicitud de autorización de comercialización, con arreglo a las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 y al apartado 1 del artículo 13, incluirán en particular datos relativos a las pruebas de control que se realicen con los productos intermedios, a fin de comprobar la constancia del proceso de producción y del producto final.

En caso de vacunas inactivadas o detoxificadas, la inactivación o detoxificación se comprobarán durante cada tanda de producción inmediatamente después de realizar el proceso de inactivación o detoxificación.

F. PRUEBAS DE CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización en cumplimiento de lo dispuesto en las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 y el apartado 1 del artículo 13, deberán incluir aquellos que se refieran a los controles efectuados con el producto terminado. Cuando haya monografías adecuadas, si se utilizan métodos de prueba y límites distintos de los mencionados en las monografías de la Farmacopea europea o, en su defecto, de la farmacopea nacional de un Estado miembro, deberá demostrarse que el producto terminado, si se sometiera a prueba con arreglo a estas monografías, cumpliría los requisitos de calidad establecidos en dicha farmacopea para la forma farmacéutica correspondiente. La solicitud de autorización de comercialización presentará una relación de estas pruebas que se realizarán con muestras representativas de cada lote del producto terminado. Se indicará la frecuencia de las pruebas que no se realicen con cada lote. Se indicarán también límites para la aprobación.

▼B**1. Características generales del producto terminado**

Entre las pruebas del producto terminado se incluirán determinados controles de las características generales del mismo, incluso aunque dichas pruebas se hayan realizado durante el proceso de fabricación.

Estas pruebas de control se referirán, siempre que sea procedente, a la determinación de las masas medias y las desviaciones máximas, a las pruebas mecánicas, físicas, químicas o microbiológicas y a las características físicas como la densidad, pH, índice de refracción, etc. En cada caso concreto, el solicitante deberá establecer las especificaciones y límites de confianza adecuados para cada una de estas características.

2. Identificación y determinación del principio o principios activos

En todas las pruebas, la descripción de las técnicas de análisis del producto terminado se establecerá con el suficiente detalle para permitir su fácil reproducción.

La determinación de la actividad biológica del principio o principios activos se realizará bien con una muestra representativa del lote de fabricación o bien con un número determinado de dosis analizadas aisladamente.

En caso necesario, también se realizará una prueba específica de identificación.

En ciertos casos excepcionales en que la determinación de las sustancias activas, por ser muy numerosas o estar presentes sólo en pequeñísimas proporciones, requiera investigaciones muy complejas y difíciles de realizar en cada lote de fabricación, podrá omitirse la determinación de una o más sustancias activas en el producto terminado, con la condición expresa de que estas determinaciones se efectúen en fases intermedias del proceso de producción que estén lo más cerca posible del final de dicho proceso. Esta excepción no podrá extenderse a la caracterización de dichas sustancias. Esta técnica simplificada deberá completarse con un método de evaluación cuantitativa que permita a las autoridades competentes comprobar que el medicamento veterinario inmunológico corresponde a su fórmula después de su comercialización.

3. Identificación y determinación de los adyuvantes

En la medida en que se disponga de métodos de ensayo, deberá verificarse en el producto terminado la cantidad y la naturaleza del adyuvante y sus componentes.

4. Identificación y determinación de los componentes del excipiente

En la medida de lo necesario, el excipiente o excipientes serán objeto de, como mínimo, pruebas de identificación.

La técnica propuesta para la identificación de los colorantes deberá permitir la verificación de que dichos colorantes están autorizados con arreglo a la Directiva 78/25/CEE.

Los agentes conservantes serán sometidos obligatoriamente a una prueba de límite superior y de límite inferior; cualquier otro componente del excipiente que pueda producir una reacción adversa se someterá obligatoriamente a una prueba de límite superior.

5. Pruebas de inocuidad

Aparte de los resultados presentados con arreglo a la parte 7 del presente Anexo, deberán indicarse datos sobre las pruebas de inocuidad. Estas pruebas consistirán preferentemente en estudios de sobredosisificación realizadas en, al menos, una de las especies diana más sensibles y siguiendo, al menos, la vía de administración recomendada que plantee el mayor riesgo.

6. Pruebas de esterilidad y pureza

Deberán realizarse pruebas adecuadas para demostrar la ausencia de contaminación por agentes adventicios u otras sustancias, según la naturaleza del medicamento veterinario inmunológico, el método y las condiciones de fabricación.

7. Inactivación

Cuando corresponda, se realizará una prueba con el producto en el recipiente final para verificar la inactivación.

8. Humedad residual

Cada lote de producto liofilizado se someterá a una prueba de determinación de la humedad residual.

▼B**9. Constancia entre lotes**

Con el fin de garantizar que la eficacia del producto es reproducible entre lotes y demostrar la conformidad con las especificaciones, se realizarán pruebas de actividad en las sustancias activas basadas en métodos *in vitro* o *in vivo*, incluyendo materiales de referencia adecuados siempre que sea posible, con cada masa final a granel o cada lote de producto terminado, con límites de confianza adecuados; en circunstancias excepcionales, la comprobación de la actividad podrá realizarse en una fase intermedia del proceso de producción, lo más cerca posible del final de dicho proceso.

G. PRUEBAS DE ESTABILIDAD

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización, de acuerdo con las letras f) e i) del apartado 3 del artículo 12, se presentarán con arreglo a las indicaciones siguientes.

Deberán describirse las pruebas realizadas que hayan permitido determinar el período de validez propuesto por el solicitante. Estas pruebas serán siempre estudios de tiempo real, se realizarán con un número suficiente de lotes producidos con arreglo al proceso de producción descrito y con productos almacenados en el envase o envases finales y se incluirán pruebas de estabilidad biológica y fisicoquímica.

Las conclusiones incluirán los resultados de los análisis y justificarán el período de validez propuesto en todas las condiciones propuestas de almacenamiento.

Cuando se trate de premezclas para alimentos, también se incluirá la información necesaria sobre el período de validez del producto en las diferentes fases de mezcla, cuando se mezcle con arreglo a las instrucciones de uso recomendadas.

Si un producto terminado tiene que reconstituirse previamente a su administración, deberán indicarse los pormenores relativos a los períodos de validez propuestos para el producto reconstituido según las instrucciones de uso. Deberán presentarse datos que justifiquen el período de validez propuesto para el producto reconstituido.

*PARTE 7***Estudio de la inocuidad****A. INTRODUCCIÓN**

1. Las pruebas de inocuidad mostrarán los riesgos potenciales que pueden derivarse del medicamento veterinario inmunológico en las condiciones propuestas de utilización en los animales; dichos riesgos deberán evaluarse en relación con los posibles efectos beneficiosos del producto.

Cuando los medicamentos veterinarios inmunológicos consistan en organismos vivos, especialmente los que puedan ser diseminados por los animales vacunados, deberá evaluarse el riesgo potencial que supongan para los animales de la misma o de cualquier otra especie que pueda exponerse.

2. Los datos y documentos que acompañen a la solicitud de autorización de comercialización con arreglo a la letra j) del apartado 3 del artículo 12 y al apartado 1 del artículo 13 se presentarán de acuerdo con los requisitos de la siguiente sección B.
3. Los Estados miembros se encargarán de que las pruebas de laboratorio se realicen de acuerdo con los principios de buenas prácticas de laboratorio establecidas en las Directivas 87/18/CEE y 88/320/CEE.

B. REQUISITOS GENERALES

1. Las pruebas de inocuidad se realizarán en la especie diana.
2. La dosis utilizada consistirá en la cantidad de producto cuyo uso se recomienda y que contenga la máxima actividad o título considerado en la solicitud.
3. Las muestras utilizadas para las pruebas de inocuidad se tomarán de un lote o lotes producidos con arreglo al proceso de fabricación descrito en la solicitud de autorización de comercialización.

▼ **B****C. PRUEBAS DE LABORATORIO****1. Inocuidad de la administración de una sola dosis**

El medicamento veterinario inmunológico se administrará a la dosis recomendada y por todas las vías de administración recomendadas a animales de cada especie y categoría en las que se prevea utilizarlo, incluyendo animales de la edad mínima de administración. Los animales se observarán y examinarán para detectar signos de reacciones sistemáticas y locales. Cuando corresponda, estos estudios incluirán exámenes detallados microscópicos y macroscópicos del lugar de la inyección realizados tras la muerte del animal. Se registrarán otros criterios objetivos, como la temperatura rectal y mediciones de la producción.

Los animales se observarán y examinarán hasta que ya no se puedan esperar más reacciones, pero en todos los casos el período de observación y examen durará al menos 14 días a partir de la administración.

2. Inocuidad de una sola administración de una sobredosis

Se administrará por cada vía recomendada de administración a los animales de las categorías más sensibles de la especie diana una sobredosis del medicamento veterinario inmunológico. Los animales se observarán y examinarán para detectar signos de reacciones sistemáticas y locales. Se registrarán otros criterios objetivos, como la temperatura rectal y mediciones de la producción.

Los animales se observarán y examinarán durante un período mínimo de 14 días a partir de la administración.

3. Inocuidad de la administración repetida de una sola dosis

Podrá ser necesario administrar repetidamente una sola dosis para poner de manifiesto los posibles efectos adversos inducidos por dicha administración. Estas pruebas se realizarán con las categorías más sensibles de la especie diana, utilizando la vía de administración recomendada.

Los animales se observarán y examinarán durante un período mínimo de 14 días a partir de la última administración para detectar los posibles signos de reacciones sistémicas y locales. Se registrarán otros criterios objetivos, como la temperatura rectal y mediciones de la producción.

4. Examen de la función reproductora

Se tendrá en cuenta un examen de la función reproductora cuando haya datos que sugieran que el material de partida del que deriva el producto pueda ser un factor de riesgo potencial. La función reproductora de machos y hembras, preñadas y no preñadas, se investigará con la dosis recomendada y utilizando cada una de las vías de administración recomendadas. También se investigarán los posibles efectos nocivos en la prole, así como los efectos teratogénicos y abortivos.

Estos estudios podrán formar parte de los estudios de inocuidad descritos en el punto 1.

5. Examen de las funciones inmunológicas

Cuando el medicamento veterinario inmunológico pueda afectar negativamente a la respuesta inmune del animal vacunado o de su prole, deberán realizarse pruebas adecuadas de las funciones inmunológicas.

6. Requisitos especiales para las vacunas vivas**6.1. Transmisión de la cepa de la vacuna**

Se investigará la transmisión de la cepa de la vacuna desde los animales diana vacunados a los no vacunados, utilizando la vía de administración recomendada que pueda dar lugar a la transmisión con mayor probabilidad. Además, podrá ser necesario investigar la transmisión a especies no diana que puedan ser muy sensibles a la cepa de la vacuna viva.

6.2. Distribución en el animal vacunado

Se investigará la presencia del microorganismo en las heces, orina, leche, huevos y secreciones orales, nasales y de otro tipo. Además, podrá ser necesario realizar estudios sobre la distribución de la cepa de la vacuna en el cuerpo, prestando especial atención a los lugares favoritos de replicación de microorganismo. En caso de vacunas vivas de enfermedades zoonóticas bien conocidas, destinadas a animales productores de alimentos será obligatorio realizar estos estudios.

▼B

6.3. *Reversión a la virulencia de vacunas atenuadas*

La reversión a la virulencia se investigará con material procedente del pase que esté menos atenuado entre el inóculo original y el producto final. La vacunación inicial se realizará siguiendo la vía de administración recomendada que pueda producir con mayor probabilidad la reversión a la virulencia. Se llevarán a cabo al menos cinco pases seriados por animales de la especie diana. Si esto no es posible técnicamente porque el microorganismo no se replique adecuadamente, se llevarán a cabo tantos pases como sea posible en la especie diana. En caso necesario, podrá llevarse a cabo la propagación *in vitro* del microorganismo entre pases *in vivo*. Los pases se realizarán por la vía de administración que pueda producir con mayor probabilidad la reversión a la virulencia.

6.4. *Propiedades biológicas de la cepa de la vacuna*

Puede ser necesario hacer otras pruebas para determinar con la mayor precisión posible las propiedades biológicas intrínsecas de la cepa de la vacuna (por ejemplo, neurotropismo).

6.5. *Recombinación o redistribución genómica de las cepas*

Se discutirá la probabilidad de recombinación o redistribución genómica con cepas silvestres o de otro tipo.

7. **Estudio de los residuos**

En el caso de medicamentos veterinarios inmunológicos, normalmente no será necesario realizar un estudio de residuos. Sin embargo, cuando se utilicen adyuvantes o conservantes en la fabricación de medicamentos veterinarios inmunológicos, habrá que considerar la posibilidad de que quede algún residuo en los alimentos. En caso necesario, habrá que investigar los efectos de tales residuos. Asimismo, en caso de vacunas vivas de enfermedades zoonóticas, podrá ser necesario determinar los residuos en el lugar de la inyección, además de los estudios descritos en el punto 6.2.

Se presentará una propuesta de tiempo de supresión y se discutirá su validez en relación con los estudios de residuos que se hayan realizado.

8. **Interacciones**

Se indicará cualquier interacción conocida con otros productos.

D. ESTUDIOS DE CAMPO

Salvo casos debidamente justificados, los resultados procedentes de estudios de laboratorio deberán cumplimentarse con datos que los apoyen procedentes de estudios de campo.

E. ECOTOXICIDAD

El objetivo del estudio de la ecotoxicidad de un medicamento veterinario inmunológico consiste en evaluar los efectos nocivos que pueda ocasionar al medio ambiente el uso del producto, así como señalar las medidas de precaución que puedan ser necesarias para reducir tales riesgos.

Será obligatorio realizar una evaluación de la ecotoxicidad en el caso de cualquier solicitud de autorización de comercialización de un medicamento veterinario inmunológico, salvo cuando se trate de solicitudes presentadas con arreglo a la letra j) del apartado 3 del artículo 12 y al apartado 1 del artículo 13.

Esta evaluación deberá realizarse normalmente en dos fases.

La primera fase de la evaluación se realizará en todos los casos; el investigador evaluará la posible amplitud de la exposición del medio ambiente al producto o a sus sustancias activas o metabolitos importantes, teniendo en cuenta:

- la especie diana y el tipo de uso recomendado (por ejemplo, medicación colectiva o medicación a animales concretos),
- el método de administración, especialmente la medida en que sea probable que el producto pase directamente al medio ambiente,
- la posible excreción del producto o de sus sustancias activas o metabolitos importantes al medio ambiente por los animales tratados; persistencia en dichas excretas,
- la eliminación de productos residuales o no utilizados.

Cuando las conclusiones de la primera fase indiquen la posible exposición del medio ambiente al producto, el solicitante pasará a la segunda fase y evaluará la posible ecotoxicidad del producto. Con este objetivo, se tendrá en cuenta la amplitud y duración de la exposición del medio ambiente al producto y la información sobre las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas o toxicológicas del compuesto que se haya obtenido durante la realización de las demás pruebas

▼B

exigidas en virtud de la presente Directiva. Cuando sea necesario, se realizarán estudios complementarios sobre el impacto del producto (suelo, agua, aire, sistemas acuáticos, organismos no diana).

Estos estudios complementarios se realizarán de acuerdo con los tests de protocolos establecidos en el Anexo V de la Directiva 67/548/CEE o, donde un punto concreto no esté adecuadamente cubierto por estos protocolos, de acuerdo con otros internacionalmente reconocidos sobre el medicamento veterinario inmunológico, los principios activos o los metabolitos excretados, según corresponda. El número y el tipo de las pruebas y los criterios para evaluarlas dependerán del estado de la ciencia en el momento en que se presente la solicitud.

*PARTE 8***Pruebas de la eficacia****A. INTRODUCCIÓN**

1. El objetivo de las pruebas descritas en esta parte consiste en demostrar o confirmar la eficacia del medicamento veterinario inmunológico. Todas las declaraciones realizadas por el solicitante en relación con las propiedades, efectos y utilización del medicamento deberán estar plenamente justificadas por los resultados de pruebas específicas incluidos en la solicitud de autorización de comercialización.
2. Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización en virtud de las letras i) y j) del apartado 3 del artículo 12 y del apartado 1 del artículo 13 deberán ajustarse a las siguientes disposiciones.
3. Todos los ensayos clínicos veterinarios se realizarán con arreglo a un protocolo de prueba pormenorizado que deberá consignarse por escrito antes de iniciar el ensayo. Durante la elaboración de todo protocolo de prueba y a lo largo de la realización de ésta, se tendrá en cuenta en todo momento el bienestar de los animales de experimentación, aspecto que será objeto de supervisión veterinaria.

Se exigirán sistemáticamente procedimientos escritos preestablecidos referentes a la organización, realización, recopilación de datos, documentación y comprobación de los ensayos clínicos.

4. Antes de empezar cualquier ensayo, será necesario obtener y acreditar documentalmente el consentimiento con conocimiento de causa del propietario de los animales que se vayan a utilizar en el ensayo. En particular, se informará por escrito al propietario de los animales acerca de las consecuencias de la participación en el ensayo por lo que se refiere al destino posterior de los animales tratados o a la obtención de productos alimenticios a partir de los mismos. En la documentación del ensayo se incluirá una copia de dicha notificación, fechada y refrendada por el propietario del animal.
5. A menos que la prueba se realice según un método ciego, las disposiciones de los artículos 58, 59 y 60 serán aplicables por analogía al etiquetado de las formulaciones que se vayan a utilizar en los ensayos clínicos veterinarios. En todos los casos, en el etiquetado deberá figurar de forma visible e indeleble «uso exclusivo en ensayos clínicos veterinarios».

B. REQUISITOS GENERALES

1. La selección de las cepas de la vacuna deberá basarse en datos epizooticos.
2. Las pruebas de eficacia realizadas en el laboratorio deberán ser pruebas controladas, con animales testigo no tratados.

En general, estas pruebas deberán ir acompañadas por pruebas realizadas en condiciones de campo, con animales testigo no tratados.

Todas las pruebas deberán describirse con el suficiente detalle para que puedan reproducirse en pruebas de control, realizadas a instancia de las autoridades competentes. El investigador deberá demostrar la validez de todas las técnicas utilizadas. Todos los resultados se presentarán con la mayor precisión posible.

Se indicarán todos los resultados obtenidos, tanto si son favorables como si no.

3. La eficacia de un medicamento veterinario inmunológico deberá demostrarse en relación con cada categoría de cada especie diana cuya vacunación se recomiende, utilizando cada una de las vías de administración recomendadas y siguiendo la posología propuesta. Deberá evaluarse adecuadamente la influencia que tengan sobre la eficacia de una vacuna

▼B

los anticuerpos adquiridos pasivamente y los procedentes de la madre. Cualquier declaración relativa a la aparición y duración de la protección deberá basarse en datos procedentes de estas pruebas.

4. Deberá demostrarse la eficacia de cada uno de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos que sean multivalentes o asociados. Si se recomienda que el producto se administre en asociación con otro medicamento veterinario o al mismo tiempo que éste, será necesario demostrar su compatibilidad.
5. Siempre que un producto forme parte de un esquema de vacunación recomendado por el solicitante, deberá demostrarse el efecto inductor o de recuerdo o la aportación del medicamento a la eficacia del conjunto del esquema.
6. La dosis que deberá utilizarse será aquella cantidad de producto cuya utilización se recomiende y que contenga la actividad o concentración mínima para la que se presente la solicitud.
7. Las muestras utilizadas en las pruebas de la eficacia se tomarán de un lote o lotes producidos con arreglo al proceso de fabricación descrito en la solicitud de autorización de comercialización.
8. Si se trata de medicamentos veterinarios inmunológicos de diagnóstico aplicados a los animales, el solicitante deberá indicar cómo hay que interpretar las reacciones causadas por el producto.

C. PRUEBAS DE LABORATORIO

1. En principio, la demostración de la eficacia deberá realizarse en condiciones de laboratorio perfectamente controladas mediante una prueba de provocación tras la administración del medicamento veterinario inmunológico a la especie diana en las condiciones de uso recomendadas. En la medida de lo posible, las condiciones en que se realizará la prueba de provocación deben ser similares a las condiciones naturales de la infección, por ejemplo respecto a la cantidad de microorganismos de provocación y la vía de administración.
2. A ser posible, deberá especificarse y documentarse el mecanismo inmunológico (humoral/mediado por células, inmunoglobulinas generales/locales) que se desencadene tras la administración del medicamento veterinario inmunológico a las especies diana siguiendo la vía de administración recomendada.

D. PRUEBAS DE CAMPO

1. Salvo casos justificados, los resultados de las pruebas de laboratorio deberán complementarse con datos procedentes de pruebas de campo.
2. Si las pruebas de laboratorio no pueden demostrar la eficacia, podrá aceptarse la realización exclusiva de pruebas de campo.

*PARTE 9***Datos y documentos relativos a las pruebas de inocuidad y a la eficacia de medicamentos veterinarios inmunológicos****A. INTRODUCCIÓN**

Como en cualquier trabajo científico, el expediente de los estudios de inocuidad y eficacia incluirá una introducción en la que se definirá el objeto y se indicarán las pruebas que se hayan realizado de acuerdo con las partes 7 y 8, así como un resumen con referencias bibliográficas. Deberá indicarse y discutirse la omisión de cualquier prueba o ensayo recogido en las partes 7 y 8.

B. ESTUDIOS DE LABORATORIO

Deberán presentarse los siguientes datos y documentos de cada estudio:

- 1) resumen;
- 2) denominación del organismo que ha realizado los estudios;
- 3) protocolo experimental detallado con una descripción de los métodos, equipo y materiales utilizados, datos como la especie, raza o linaje de los animales, categorías de los animales, su procedencia, identificación y número, condiciones de alojamiento y alimentación (especificando aspectos como si estaban exentos de patógenos específicos o de anticuerpos específicos, o la naturaleza y cantidad de los eventuales aditivos presentes en la alimentación), dosis, vía, plan y fechas de administración, descripción de los métodos estadísticos utilizados;

▼B

- 4) en el caso de los animales testigo, si han recibido un placebo o si no han recibido ningún tratamiento;
- 5) todas las observaciones generales e individuales y los resultados obtenidos (con medias y desviaciones típicas), tanto si son favorables como desfavorables. Los datos deben describirse con el suficiente detalle como para permitir la evaluación crítica de los resultados, independientemente de la interpretación que haya realizado el autor. Los datos primarios se presentarán en forma de cuadros. A guisa de explicación e ilustración, los resultados podrán ir acompañados por reproducciones de registros, fotomicrografías, etc;
- 6) la naturaleza, frecuencia y duración de las reacciones adversas observadas;
- 7) el número de animales retirados de los estudios antes de la terminación de éstos; causas de dicha retirada;
- 8) análisis estadístico de los resultados, cuando lo exija el programa de la prueba, y diferencias entre los datos;
- 9) aparición y curso de cualquier enfermedad intercurrente;
- 10) todos los detalles relativos a los medicamentos (distintos del producto de ensayo) cuya administración haya sido necesaria durante el estudio;
- 11) discusión objetiva de los resultados obtenidos, de la que se deduzcan conclusiones sobre la inocuidad y eficacia del producto.

C. ESTUDIOS DE CAMPO

Los datos relativos a los estudios de campo deberán ser lo suficientemente detallados como para permitir la formulación de un juicio objetivo. Incluirán los siguientes aspectos:

- 1) resumen;
- 2) nombre, dirección, función y calificación del investigador encargado;
- 3) lugar y fecha de administración, nombre y dirección del propietario del animal o animales;
- 4) datos del protocolo de ensayo, con una descripción de los métodos, equipos y materiales utilizados, con aspectos como la vía de administración, el programa de administración, la dosis, las categorías de animales, la duración de la observación, la respuesta serológica y otras investigaciones realizadas con los animales tras la administración;
- 5) en caso de animales testigo, si éstos han recibido un placebo o no han recibido ningún tratamiento;
- 6) identificación de los animales tratados y testigo (colectiva o individual, según convenga) como especie, raza o linaje, edad, peso, sexo y estado fisiológico;
- 7) breve descripción del método de cría y alimentación, especificando la naturaleza y cantidad de los eventuales aditivos incluidos en la alimentación;
- 8) todos los datos relativos a las observaciones, producción de los animales y resultados (con medias y desviación típica); se indicarán los datos individuales cuando se hayan realizado pruebas y medidas con distintos individuos;
- 9) todas las observaciones y resultados de los estudios, tanto si han sido favorables como desfavorables, con una declaración completa de las observaciones y resultados de las pruebas objetivas de actividad requeridas para evaluar el producto; habrá que especificar las técnicas utilizadas y explicar la significación de cualquier variación en los resultados;
- 10) efecto en la producción de los animales (por ejemplo, puesta de huevos, producción de leche, función reproductora);
- 11) número de animales retirados de los estudios antes de la terminación de éstos y causa de dicha retirada;
- 12) naturaleza, frecuencia y duración de las reacciones adversas observadas;
- 13) aparición y curso de cualquier enfermedad intercurrente;
- 14) todos los datos relativos a los medicamentos (distintos del producto en estudio) que se han administrado antes o a la vez que el producto problema o durante el período de observación; datos de las posibles interacciones observadas;
- 15) discusión objetiva de los resultados obtenidos, de la que se deduzcan conclusiones sobre la inocuidad y eficacia del medicamento.

D. CONCLUSIONES GENERALES

Se indicarán las conclusiones generales sobre todos los resultados de las pruebas y ensayos realizados con arreglo a las partes 7 y 8. Dichas conclusiones

▼B

contendrán una discusión objetiva de todos los resultados obtenidos y llevarán a una conclusión sobre la inocuidad y eficacia del medicamento veterinario inmunológico.

E. BIBLIOGRAFÍA

Se presentará una relación detallada de las citas bibliográficas incluidas en el resumen mencionado en la sección A.



ANEXO II

PARTE A

**Directivas derogadas, con sus modificaciones sucesivas
(contempladas en el artículo 96)**

Directiva 81/851/CEE del Consejo (DO L 317 de 6.11.1981, p. 1)
 Directiva 90/676/CEE del Consejo (DO L 373 de 31.12.1990, p. 15)
 Directiva 90/677/CEE del Consejo (DO L 373 de 31.12.1990, p. 26)
 Directiva 92/74/CEE del Consejo (DO L 297 de 13.10.1992, p. 12)
 Directiva 93/40/CEE del Consejo (DO L 214 de 24.8.1993, p. 31)
 Directiva 2000/37/CE de la Comisión (DO L 139 de 10.6.2000, p. 25)
 Directiva 81/852/CEE del Consejo (DO L 317 de 6.11.1981, p. 16)
 Directiva 87/20/CEE del Consejo (DO L 15 de 17.1.1987, p. 34)
 Directiva 92/18/CEE del Consejo (DO L 97 de 10.4.1992, p. 1)
 Directiva 93/40/CEE del Consejo
 Directiva 1999/104/CE de la Comisión (DO L 3 de 6.1.2000, p. 18)

PARTE B

**Lista de plazos de transposición al Derecho nacional
(contemplados en el artículo 96)**

Directiva	Fecha límite de transposición
Directiva 81/851/CEE	9 de octubre de 1983
Directiva 81/852/CEE	9 de octubre de 1983
Directiva 87/20/CEE	1 de julio de 1987
Directiva 90/676/CEE	1 de enero de 1992
Directiva 90/677/CEE	20 de marzo de 1993
Directiva 92/18/CEE	1 de abril de 1993
Directiva 92/74/CEE	31 de diciembre de 1993
Directiva 93/40/CEE	1 de enero de 1995
	1 de enero de 1998 (art. 1.7)
Directiva 1999/104/CE	1 de enero de 2000
Directiva 2000/37/CE	5 de diciembre de 2001

ANEXO III

CUADRO DE CORRESPONDENCIAS

Presente Directiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 1 puntos 1 y 2	art. 1 puntos 1 y 2	art. 1 apt. 1			
art. 1 punto 3		art. 1 apt. 2 segundo guión			
art. 1 punto 4	art. 1 punto 3	art. 1 apt. 1			
art. 1 puntos 5 y 6		art. 1 apt. 2 tercer y cuarto guión			
art. 1 punto 7				art. 1 apt. 2	
art. 1 punto 8					art. 1
art. 1 punto 9		art. 5 pár. 3 punto 8			
art. 1 punto 10 a 16		art. 42 <i>ter</i> pár. 1			
art. 1 punto 17		art. 50 <i>bis</i> apt. 1 pár. 2			
art. 1 punto 18		art. 16 apt. 1			
art. 1 punto 19		art. 18 apt. 1 nota a pie de página			
art. 2		art. 2 apt. 1			
art. 3 punto 1 pár. 1		art. 2 apt. 2 primer guión			
art. 3 punto 1 pár. 2		art. 2 apt. 3			
art. 3 punto 2				art. 1 apt. 3	
art. 3 puntos 3 y 4	art. 1 puntos 4 y 5 y art. 2 apt. 3	art. 1 apt. 1			

Presente Directiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 3 punto 5		art. 2 apt. 2 tercer guión			
art. 3 punto 6		art. 1 punto 4			
art. 4 apt. 1			art. 1 apt. 4		
art. 4 apt. 2		art. 3			
art. 5		art. 4 apt. 1 pár. 1			
art. 6		art. 4 apt. 2 pár. 1			
art. 7		art. 4 apt. 1 pár. 2			
art. 8		art. 4 apt. 1 pár. 3			
art. 9		art. 4 apt. 3 pár. 1			
art. 10 apt. 1 y apt. 2 párs. 1 y 2		art. 4 apt. 4 párs. 1 y 2			
art. 10 apt. 2, pár. 3				art. 2 apt. 1 pár. 2	
art. 11		art. 4 apt. 4 pár. 3			
art. 12 apt. 1		art. 5 pár. 1			
art. 12 apt. 2		art. 5 pár. 2			
art. 12 apt. 3 letras a) a i)		art. 5 pár. 3 punto 1 a 9	art. 1 pár. 1		
art. 12 apt. 3 letra j)		art. 5 pár. 3 punto 10 pár. 1			
art. 12 apt. 3 letras k) a n)		art. 5 pár. 3 puntos 11 a 14			
art. 13 apt. 1		art. 5 pár. 3 puntos 10 pár. 2			
art. 13 apt. 2			art. 1 pár. 2		

Presente Directiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 14		art. 5 <i>bis</i>			
art. 15 apt. 1		art. 6			
art. 15 apts. 2 y 3		art. 7			
art. 16					art. 6
art. 17 apt. 1					art. 7 apt. 1
art. 17 apt. 2					art. 7 apt. 3
art. 17 apt. 3					art. 4 pár. 3
art. 18					art. 8
art. 19					art. 9
art. 20, pár. 1					art. 2 apt. 3
art. 20, pár. 2					art. 9
art. 21		art. 8			
art. 22		art. 8 <i>bis</i>			
art. 23		art. 9			
art. 24		art. 10			
art. 25		art. 5 <i>ter</i>			
art. 26 apt. 1 y 2		art. 12			
art. 26 apt. 3		art. 15 apt. 2			
art. 27 apt. 1		art. 14 apt. 1 pár. 1			
art. 27 apt. 2		art. 14 apt. 1 pár. 2			

Presente Directiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 27 apt. 3		art. 14 apt. 2			
art. 27 apts. 4 y 5		art. 14 apts. 3 y 4			
art. 28		art. 15 apt. 1			
art. 29		art. 13			
art. 30		art. 11			
art. 31 apt. 1		art. 16 apt. 1			
art. 31 apt. 2		art. 16 apt. 2	art. 2		
art. 31 apt. 3		art. 16 apt. 3			
art. 32 apt. 1		art. 17 apt. 3			
art. 32 apt. 2		art. 17 apt. 1			
art. 32 apt. 3		art. 17 apt. 2			
art. 32 apt. 4		art. 17 apt. 4			
art. 33		art. 18			
art. 34		art. 19			
art. 35		art. 20			
art. 36		art. 21			
art. 37		art. 22 apt. 1			
art. 38		art. 22 apts. 2, 3 y 4			
art. 39		art. 23			
art. 40		art. 23 bis			

Presente Directiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 41		art. 23 <i>ter</i>			
art. 42		art. 23 <i>quater</i>			
art. 43		art. 22 apt. 5			
art. 44		art. 24			
art. 45		art. 25			
art. 46		art. 26			
art. 47		art. 28 apt. 1			
art. 48		art. 28 apt. 2			
art. 49		art. 28 apt. 3			
art. 50		art. 27			
art. 51		art. 27 <i>bis</i>			
art. 52		art. 29			
art. 53		art. 31			
art. 54		art. 32			
art. 55 apt. 1		art. 30 apt. 1 párs. 1 y 2			
art. 55 apt. 2		art. 30 apt. 1 pár. 3			
art. 55 apt. 3		art. 30 apt. 2			
art. 56		art. 33			
art. 57					art. 3
art. 58 apts. 1 a 3		art. 43			

Presente Directiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 58 apt. 4		art. 47			
art. 59 apt. 1		art. 44			
art. 59 apt. 2		art. 45			
art. 59 apt. 3		art. 47			
art. 60		art. 46			
art. 61 apt. 1		art. 48 párr. 1			
art. 61 apt. 2		art. 48 párr. 2			
art. 61 apt. 3		art. 48 párr. 3			
art. 62		art. 49 párr. 1			
art. 63		art. 50			
art. 64 apt. 1					art. 2 apt. 2
art. 64 apt. 2					art. 7 apt. 2
art. 65 apt. 1		art. 50 bis apt. 1 párrs. 1 y 3			
art. 65 appts. 2, 3 y 4		art. 50 bis appts. 2, 3 y 4			
art. 66		art. 50 ter			
art. 67		art. 4 apt. 3 párr. 3			
art. 68		art. 1 apt. 5			
art. 69		art. 50 quater			
art. 70		art. 4 apt. 5			
art. 71			art. 4		

Presente Directiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 72		art. 42 <i>sexies</i>			
art. 73		art. 42 <i>bis</i>			
art. 74		art. 42 <i>quater</i>			
art. 75		art. 42 <i>quinquies</i>			
art. 76		art. 42 <i>septies</i>			
art. 77 a) y b)		art. 42 <i>octies</i>			
art. 77 c)		art. 42 <i>ter</i> pár. 2			
art. 78		art. 42 <i>nonies</i>			
art. 79		art. 42 <i>decies</i>			
art. 80 apt. 1		art. 34 párs. 1 y 2			
art. 80 apt. 2				art. 3 apt. 1	
art. 80 apt. 3		art. 34 pár. 3			
art. 81 apt. 1		art. 35			
art. 81 apt. 2				art. 3 apt. 2	
art. 82				art. 3 apt. 3	
art. 83		art. 36			
art. 84		art. 37			
art. 85		art. 38			
art. 86					art. 4 pár. 1
art. 87		art. 38 <i>bis</i>			

Presente Directiva	Dir. 65/65/CEE	Dir. 81/851/CEE	Dir. 81/852/CEE	Dir. 90/677/CEE	Dir. 92/74/CEE
art. 88				art. 2 <i>bis</i>	
art. 89		art. 42 <i>undecies</i>		art. 2 <i>ter</i>	
art. 90		art. 39			
art. 91		art. 42			
art. 92					art. 5
art. 93		art. 24 <i>bis</i>			
art. 94		arts. 40, 41 y 49 párr. 2			
art. 95		art. 4 apt. 2 párr. 2			
art. 96	—	—		—	—
art. 97	—	—		—	—
art. 98	—	—		—	—
Anexo I			Anexo		
Anexo II	—	—	—	—	—
Anexo III	—	—	—	—	—

DIRECTIVAS

DIRECTIVA 2009/9/CE DE LA COMISIÓN**de 10 de febrero de 2009****que modifica la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios****(Texto pertinente a efectos del EEE)**

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Vista la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios ⁽¹⁾, y, en particular, su artículo 88,

Considerando lo siguiente:

- (1) Para poder comercializarse en la Comunidad Europea, un medicamento veterinario tiene que recibir una autorización de comercialización de una autoridad competente. Para ello hay que presentar un expediente de solicitud con datos y documentos sobre resultados de estudios y análisis realizados con el medicamento veterinario.
- (2) El propósito del anexo I de la Directiva 2001/82/CE es establecer requisitos científicos y técnicos detallados para someter a prueba medicamentos veterinarios que sirvan ulteriormente para evaluar la calidad, la seguridad y la eficacia de un medicamento veterinario. También se dan instrucciones sobre la presentación y el contenido del expediente de solicitud.
- (3) Dichos requisitos científicos y técnicos detallados del anexo I de la Directiva 2001/82/CE tienen que adaptarse al progreso científico y técnico y a un conjunto de nuevos requisitos resultantes de la legislación reciente. Conviene mejorar la presentación y el contenido del expediente de solicitud de autorización de comercialización para facilitar la evaluación y el mejor uso de algunas de sus partes, comunes a varios medicamentos veterinarios.
- (4) Para simplificar el actual procedimiento de evaluación de vacunas veterinarias, tanto para la concesión de una pri-

mera autorización de comercialización como para sus cambios subsiguientes por modificaciones del proceso de fabricación y análisis de cada antígeno utilizado en vacunas combinadas, procede introducir un nuevo sistema basado en el concepto de «archivo de referencia de antígenos vacunales» para las vacunas con varios antígenos.

- (5) De cara a la autorización de vacunas contra virus con variabilidad antigénica, de manera que quede garantizado que la Comunidad pueda tomar rápidamente las medidas más efectivas contra la aparición o la propagación de epizootias, procede introducir el concepto de «expediente multicepas». Esto garantizará, a su vez, que las autorizaciones de comercialización se concedan sobre la base de criterios científicos objetivos de calidad, seguridad y eficacia.
- (6) Las medidas previstas en la presente Directiva se ajustan al dictamen del Comité permanente de medicamentos veterinarios.

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

Artículo 1

El anexo I de la Directiva 2001/82/CE se sustituye por el texto del anexo de la presente Directiva.

Artículo 2

Los Estados miembros pondrán en vigor las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para dar cumplimiento a lo establecido en la presente Directiva a más tardar el 6 de septiembre de 2009. Comunicarán inmediatamente a la Comisión el texto de dichas disposiciones, así como una tabla de correspondencias entre las mismas y la presente Directiva.

Cuando los Estados miembros adopten dichas disposiciones, estas harán referencia a la presente Directiva o irán acompañadas de dicha referencia en su publicación oficial. Los Estados miembros establecerán las modalidades de la mencionada referencia.

⁽¹⁾ DO L 311 de 28.11.2001, p. 1.

Artículo 3

La presente Directiva entrará en vigor el vigésimo día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Artículo 4

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 10 de febrero de 2009.

Por la Comisión
Günter VERHEUGEN
Vicepresidente

ANEXO

«ANEXO I

**NORMAS QUÍMICAS, FARMACÉUTICAS Y ANALÍTICAS, ESTUDIOS DE SEGURIDAD Y DE RESIDUOS,
ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS RELACIONADOS CON LOS ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS
VETERINARIOS**

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN Y PRINCIPIOS GENERALES	17
TÍTULO I	
REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS NO INMUNOLÓGICOS	18
PARTE 1: RESUMEN DEL EXPEDIENTE	18
A. DATOS ADMINISTRATIVOS	18
B. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO	18
C. RESÚMENES EXHAUSTIVOS Y CRÍTICOS	18
PARTE 2: INFORMACIÓN FARMACÉUTICA, FISCOQUÍMICA, BIOLÓGICA O MICROBIOLÓGICA (CALIDAD)	19
Principios y requisitos básicos	19
A. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA	20
1. Composición cualitativa	20
2. Terminología usual	20
3. Composición cuantitativa	20
4. Desarrollo farmacéutico	21
B. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE FABRICACIÓN	21
C. CONTROL DE LOS MATERIALES DE PARTIDA	22
1. Requisitos generales	22
1.1. Principios activos	22
1.1.1. Principios activos descritos en las farmacopeas	23
1.1.2. Principios activos no descritos en una farmacopea	24
1.1.3. Características fisicoquímicas que pueden modificar la biodisponibilidad	24
1.2. Excipientes	24
1.3. Envases — Sistemas de cierre	25
1.3.1. Principio activo	25
1.3.2. Producto terminado	25
1.4. Sustancias de origen biológico	25
D. PRUEBAS DE CONTROL EFECTUADAS EN UNA FASE INTERMEDIA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN	26

E.	PRUEBAS DE CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO	26
1.	Características generales del producto terminado	27
2.	Identificación y determinación de los principios activos	27
3.	Identificación y determinación de los excipientes	28
4.	Pruebas de seguridad	28
F.	ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	28
1.	Principio activo	28
2.	Producto terminado	28
G.	OTRA INFORMACIÓN	29
PARTE 3:	ESTUDIOS DE SEGURIDAD Y DE RESIDUOS	29
A.	Estudios de seguridad	29
	CAPÍTULO I: REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS	29
1.	Identificación exacta del medicamento y su principio activo	29
2.	Farmacología	30
2.1.	Farmacodinamia	30
2.2.	Farmacocinética	30
3.	Toxicología	30
3.1.	Toxicidad por dosis única	31
3.2.	Toxicidad por administración repetida	31
3.3.	Tolerancia en la especie animal de destino	32
3.4.	Efectos tóxicos en la función reproductora, incluida la teratogenicidad	32
3.4.1.	<i>Estudio de los efectos en la reproducción</i>	32
3.4.2.	<i>Estudio de la teratogenicidad</i>	32
3.5.	Genotoxicidad	32
3.6.	Carcinogenicidad	33
3.7.	Excepciones	33
4.	Otros requisitos	33
4.1.	Estudios especiales	33
4.2.	Propiedades microbiológicas de los residuos	33
4.2.1.	<i>Posibles efectos sobre la flora intestinal humana</i>	33
4.2.2.	<i>Posibles efectos sobre los microorganismos utilizados en la transformación industrial de productos alimenticios</i>	33
4.3.	Observaciones sobre el uso terapéutico en personas	33
4.4.	Aparición de resistencia	34
5.	Seguridad para el usuario	34

	6.	Evaluación del riesgo medioambiental	34
	6.1.	Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que no contienen o no consisten en organismos modificados genéticamente	34
	6.2.	Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que contienen o consisten en organismos modificados genéticamente	34
		CAPÍTULO II: PRESENTACIÓN DE LOS DATOS Y DOCUMENTOS	34
	B.	Estudio de los residuos	35
		CAPÍTULO I: REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS	35
	1.	Introducción	35
	2.	Metabolismo y cinética de los residuos	36
	2.1.	Farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción)	36
	2.2.	Eliminación de los residuos	36
	3.	Método de análisis de residuos	36
		CAPÍTULO II: PRESENTACIÓN DE LOS DATOS Y DOCUMENTOS	37
	1.	Identificación del medicamento	37
PARTE 4:		ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS	38
		CAPÍTULO I: ESTUDIOS PRECLÍNICOS	38
	A.	Farmacología	38
	A.1.	Farmacodinamia	38
	A.2.	Aparición de resistencia	38
	A.3.	Farmacocinética	38
	B.	Tolerancia en la especie animal de destino	39
		CAPÍTULO II: ESTUDIOS CLÍNICOS	39
	1.	Principios generales	39
	2.	Realización de los estudios clínicos	40
		CAPÍTULO III: DATOS Y DOCUMENTOS	40
	1.	Resultado de los estudios preclínicos	40
	2.	Resultado de los estudios clínicos	41
		TÍTULO II	
		REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS INMUNOLÓGICOS	43
PARTE 1:		RESUMEN DEL EXPEDIENTE	43
	A.	DATOS ADMINISTRATIVOS	43
	B.	RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO	43
	C.	RESÚMENES EXHAUSTIVOS Y CRÍTICOS	43

PARTE 2:	INFORMACIÓN FARMACÉUTICA, FÍSICOQUÍMICA Y BIOLÓGICA O MICROBIOLÓGICA (CALIDAD)	44
A.	COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA	44
1.	Composición cualitativa	44
2.	Terminología usual	44
3.	Composición cuantitativa	45
4.	Desarrollo farmacéutico	45
B.	DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE FABRICACIÓN	45
C.	PRODUCCIÓN Y CONTROL DE LOS MATERIALES DE PARTIDA	45
1.	Materiales de partida descritos en las farmacopeas	46
2.	Materiales de partida no descritos en una farmacopea	46
2.1.	Materiales de partida de origen biológico	46
2.2.	Materiales de partida de origen no biológico	47
D.	PRUEBAS DE CONTROL EFECTUADAS DURANTE LA PRODUCCIÓN	47
E.	PRUEBAS DE CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO	48
1.	Características generales del producto terminado	48
2.	Identificación de los principios activos	48
3.	Valoración cuantitativa o potencia del lote	48
4.	Identificación y determinación de los adyuvantes	48
5.	Identificación y determinación de los excipientes	48
6.	Pruebas de seguridad	48
7.	Pruebas de esterilidad y pureza	48
8.	Humedad residual	49
9.	Inactivación	49
F.	CONSTANCIA ENTRE LOTES	49
G.	ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	49
H.	OTRA INFORMACIÓN	49
PARTE 3:	ESTUDIOS DE SEGURIDAD	49
A.	INTRODUCCIÓN Y REQUISITOS GENERALES	49
B.	ESTUDIOS DE LABORATORIO	50
1.	Seguridad de la administración de una sola dosis	50
2.	Seguridad de una sola administración de una sobredosis	50
3.	Seguridad de la administración repetida de una sola dosis	50
4.	Examen de la función reproductora	51
5.	Examen de la función inmunitaria	51
6.	Requisitos especiales para las vacunas atenuadas	51
6.1.	Transmisión de la cepa vacunal	51
6.2.	Distribución en el animal vacunado	51

6.3.	Reversión a la virulencia de vacunas atenuadas	51
6.4.	Propiedades biológicas de la cepa vacunal	51
6.5.	Recombinación o redistribución genómica de las cepas	51
7.	Seguridad para el usuario	51
8.	Estudio de los residuos	52
9.	Interacciones	52
C.	ESTUDIOS DE CAMPO	52
D.	EVALUACIÓN DEL RIESGO MEDIOAMBIENTAL	52
E.	EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS QUE CONTIENEN O CONSISTEN EN ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE	53
PARTE 4:	ESTUDIOS DE EFICACIA	53
	CAPÍTULO I	53
	1. Principios generales	53
	2. Realización de los estudios	53
	CAPÍTULO II	53
	A. REQUISITOS GENERALES	53
	B. ESTUDIOS DE LABORATORIO	54
	C. ESTUDIOS DE CAMPO	54
PARTE 5:	DATOS Y DOCUMENTOS	55
	A. INTRODUCCIÓN	55
	B. ESTUDIOS DE LABORATORIO	55
	C. ESTUDIOS DE CAMPO	56
PARTE 6:	BIBLIOGRAFÍA	57
TÍTULO III		
	REQUISITOS RELATIVOS A SOLICITUDES ESPECÍFICAS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN	57
	1. Medicamentos veterinarios genéricos	57
	2. Medicamentos veterinarios biológicos similares	57
	3. Uso veterinario bien establecido	58
	4. Combinaciones de medicamentos veterinarios	59
	5. Solicitudes con consentimiento fundamentado	59
	6. Documentación para solicitudes de autorización en circunstancias excepcionales	59
	7. Solicitudes mixtas de autorización de comercialización	59
TÍTULO IV		
	REQUISITOS RELATIVOS A SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE DETERMINADOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS	59
	1. MEDICAMENTOS VETERINARIOS INMUNOLÓGICOS	60
	2. MEDICAMENTOS VETERINARIOS HOMEOPÁTICOS	60

INTRODUCCIÓN Y PRINCIPIOS GENERALES

- (1) Los datos y los documentos que acompañen a una solicitud de autorización de comercialización de conformidad con los artículos 12 a 13 *quinquies* se presentarán de conformidad con lo establecido en el presente anexo y tendrán en cuenta la orientación publicada por la Comisión en *The rules governing medicinal products in the European Union* (Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea), volumen 6 B, *Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and Contents of the Dossier* (Nota a los solicitantes, medicamentos veterinarios, presentación y contenido del expediente).
- (2) Al constituir el expediente de solicitud de autorización de comercialización, los solicitantes deberán tener asimismo en cuenta el estado actual de los conocimientos veterinarios y las directrices científicas sobre la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos veterinarios publicadas por la Agencia Europea de Medicamentos ("la Agencia") y demás directrices farmacéuticas comunitarias publicadas por la Comisión en los distintos volúmenes de las *Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea*.
- (3) A los medicamentos veterinarios no inmunológicos, en cuanto a la parte de calidad (farmacéutica: análisis fisico-químicos, biológicos y microbiológicos) del expediente, se aplican todas las monografías pertinentes, incluidas las monografías generales y los capítulos generales de la *Farmacopea Europea*. A los medicamentos veterinarios inmunológicos, en cuanto a la parte del expediente relativa a la calidad, seguridad y eficacia, se aplican todas las monografías pertinentes, incluidas las monografías generales y los capítulos generales de la *Farmacopea Europea*.
- (4) El proceso de fabricación deberá cumplir los requisitos de la Directiva 91/412/CEE de la Comisión ⁽¹⁾, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos veterinarios, y los principios y directrices relativos a las prácticas correctas de fabricación publicados por la Comisión en el volumen 4 de las *Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea*.
- (5) En la solicitud deberá incluirse toda la información útil para la evaluación del medicamento en cuestión, tanto si le resulta favorable como si no. En particular, se proporcionarán todos los datos pertinentes sobre toda prueba o ensayo incompleto o abandonado en relación con el medicamento.
- (6) Se llevarán a cabo estudios farmacológicos, toxicológicos, de residuos y de seguridad de conformidad con las disposiciones sobre buenas prácticas de laboratorio establecidas en la Directiva 2004/10/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽²⁾ y en la Directiva 2004/9/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽³⁾.
- (7) Los Estados han de velar por que todos los experimentos con animales se lleven a cabo de conformidad con la Directiva 86/609/CEE del Consejo ⁽⁴⁾.
- (8) A efectos del seguimiento de la evaluación de la relación beneficio-riesgo, deberá presentarse a la autoridad competente toda nueva información que no figure en la solicitud original y todos los datos sobre farmacovigilancia. Después de que se haya concedido la autorización de comercialización, cualquier cambio del contenido del expediente se presentará a las autoridades competentes de conformidad con los Reglamentos (CE) n° 1084/2003 ⁽⁵⁾ o (CE) n° 1085/2003 ⁽⁶⁾ de la Comisión en el caso de los medicamentos veterinarios autorizados según lo establecido en el artículo 1 de dichos Reglamentos.
- (9) El expediente incluirá la evaluación del riesgo medioambiental relacionado con la aprobación de medicamentos veterinarios que contengan o consistan en organismos modificados genéticamente en el sentido del artículo 2 de la Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽⁷⁾. La información se presentará de conformidad con las disposiciones de la Directiva 2001/18/CE y del Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽⁸⁾, teniendo en cuenta los documentos de orientación publicados por la Comisión.

⁽¹⁾ DO L 228 de 17.8.1991, p. 70.

⁽²⁾ DO L 50 de 20.2.2004, p. 44.

⁽³⁾ DO L 50 de 20.2.2004, p. 28.

⁽⁴⁾ DO L 358 de 18.12.1986, p. 1.

⁽⁵⁾ DO L 159 de 27.6.2003, p. 1.

⁽⁶⁾ DO L 159 de 27.6.2003, p. 24.

⁽⁷⁾ DO L 106 de 17.4.2001, p. 1.

⁽⁸⁾ DO L 136 de 30.4.2004, p. 1.

- (10) Podrá aplicarse un planteamiento más flexible a las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios que estén destinados a determinadas especies animales o tengan indicaciones que representan a sectores más pequeños del mercado. En estos casos, se tendrán en cuenta las directrices o los asesoramientos científicos pertinentes.

El presente anexo está dividido en cuatro títulos:

En el título I se presentan los requisitos estándar para solicitudes relativas a medicamentos veterinarios no inmunológicos.

En el título II se presentan los requisitos estándar para solicitudes relativas a medicamentos veterinarios inmunológicos.

En el título III se presentan tipos específicos de expedientes de autorización de comercialización y sus requisitos.

En el título IV se presentan los requisitos para los expedientes de determinados tipos de medicamentos veterinarios.

TÍTULO I

REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS NO INMUNOLÓGICOS

Los siguientes requisitos se aplicarán a los medicamentos veterinarios no inmunológicos, salvo indicación contraria en el título III.

PARTE 1: RESUMEN DEL EXPEDIENTE

A. DATOS ADMINISTRATIVOS

El medicamento veterinario objeto de la solicitud se identificará por su nombre y por el nombre de sus principios activos, junto con su concentración, forma farmacéutica, vía y modo de administración [artículo 12, apartado 3, letra f), de la Directiva] y con una descripción de la presentación final del producto, incluidos el envase, el etiquetado y el prospecto [artículo 12, apartado 3, letra l), de la Directiva].

Se hará constar el nombre y domicilio del solicitante, junto con el nombre y dirección de los fabricantes y las instalaciones que intervienen en las distintas fases de producción, prueba y aprobación (incluidos el fabricante del producto terminado y el fabricante de los principios activos) y, en su caso, del importador.

El solicitante comunicará el número y el título de los volúmenes de documentación que envía en apoyo de la solicitud e indicará, en su caso, las muestras que adjunta.

Se adjuntarán a los datos administrativos: un documento que acredite que el fabricante está autorizado para fabricar el medicamento veterinario en cuestión según se establece en el artículo 44, la lista de los países en los que se haya concedido la autorización, ejemplares de todos los resúmenes de las características del producto de acuerdo con el artículo 14 que hayan aprobado los Estados miembros, y la lista de los países donde se haya presentado o denegado la solicitud.

B. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

El solicitante propondrá un resumen de las características del producto de conformidad con el artículo 14 de esta Directiva.

Se presentará el texto propuesto para el etiquetado del envase primario y del envase externo de conformidad con el título V de esta Directiva, así como para el prospecto cuando lo requiera el artículo 61. Además, el solicitante presentará una o varias muestras o modelos a escala del medicamento veterinario en su presentación para la venta, como mínimo en una de las lenguas oficiales de la Unión Europea; previo acuerdo de la autoridad competente, el modelo a escala podrá ser en blanco y negro y presentarse en formato electrónico.

C. RESÚMENES EXHAUSTIVOS Y CRÍTICOS

De conformidad con el artículo 12, apartado 3, se presentarán resúmenes exhaustivos y críticos de los resultados de las pruebas farmacéuticas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas, los estudios de seguridad y de residuos, los estudios preclínicos y clínicos y los destinados a evaluar los riesgos que plantea el medicamento veterinario para el medio ambiente.

Cada resumen exhaustivo y crítico se elaborará teniendo en cuenta el estado del conocimiento científico en el momento de la presentación de la solicitud. Contendrá una evaluación de los diversos ensayos y pruebas que constituyen el expediente de solicitud de autorización de comercialización, y abordará todos los puntos necesarios para evaluar la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario. Dará resultados detallados de las pruebas y de los ensayos realizados y referencias bibliográficas exactas.

Todos los datos importantes se resumirán en un apéndice, siempre que sea posible en forma de cuadros o gráficos. Estos resúmenes exhaustivos y críticos y sus apéndices remitirán con precisión a la información contenida en el documento principal.

Los resúmenes exhaustivos y críticos irán firmados y fechados, y contendrán información sobre la educación, la formación académica y la experiencia profesional de su autor. Se hará constar la relación profesional del autor con el solicitante.

Cuando se trate de un principio activo de un medicamento para uso humano autorizado de conformidad con lo establecido en el anexo I de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹⁾, el resumen global de la calidad al que hace referencia el módulo 2, punto 2.3, de dicho anexo podrá reemplazar al resumen de la documentación relacionada con el principio activo o el producto, según proceda.

Solo cuando la autoridad competente haya anunciado públicamente que la información farmacéutica, fisicoquímica y biológica o microbiológica del producto terminado puede incluirse en el expediente como documento técnico común (DTC), podrá presentarse el resumen exhaustivo y crítico de los resultados de las pruebas farmacéuticas como resumen global de la calidad.

En caso de solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios que estén destinados a determinadas especies animales o tengan indicaciones que representan a sectores más pequeños del mercado, podrá usarse el resumen global de la calidad sin el acuerdo previo de las autoridades competentes.

PARTE 2: INFORMACIÓN FARMACÉUTICA, FÍSICOQUÍMICA, BIOLÓGICA O MICROBIOLÓGICA (CALIDAD)

Principios y requisitos básicos

Los datos y documentos que deben acompañar a la solicitud de autorización de comercialización de conformidad con el artículo 12, apartado 3, letra j), primer guión, se presentarán según lo establecido a continuación.

Figurarán como información farmacéutica (fisicoquímica, biológica o microbiológica) del principio activo y del medicamento veterinario datos del proceso de fabricación, la caracterización y las propiedades, los procedimientos y requisitos de control de calidad, la estabilidad, así como también una descripción de la composición, el desarrollo y la presentación del medicamento veterinario.

Se aplicarán todas las monografías pertinentes, incluidas las monografías generales y los capítulos generales de la *Farmacopea Europea* o, en su defecto, la de un Estado miembro.

Todos los procedimientos de prueba cumplirán los criterios de análisis y control de calidad de los materiales de partida y del producto terminado y tendrán en cuenta las directrices y los requisitos establecidos. Se proporcionarán los resultados de los estudios de validación.

Todos los procedimientos analíticos deberán describirse de forma detallada, con objeto de que puedan reproducirse en las pruebas de control que se efectúen a solicitud de las autoridades competentes; deberá asimismo describirse con el necesario detalle todo aparato o equipo especial que pueda utilizarse, descripción que irá acompañada de esquemas, cuando sea posible. La composición de los reactivos de laboratorio deberá completarse, en su caso, con el método de preparación. En el caso de procedimientos analíticos incluidos en la *Farmacopea Europea* o en la farmacopea de un Estado miembro, esta descripción podrá sustituirse por una referencia precisa a la farmacopea en cuestión.

Cuando proceda, se utilizará material de referencia químico y biológico de la *Farmacopea Europea*. Si se utilizan otras preparaciones y normas de referencia, se identificarán y se describirán detalladamente.

⁽¹⁾ DO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

Cuando se trate de un principio activo ya utilizado en un medicamento para uso humano autorizado de conformidad con lo establecido en el anexo I de la Directiva 2001/83/CE, la información farmacéutica, fisicoquímica y biológica o microbiológica prevista en su módulo 3 podrá reemplazar a la documentación relacionada con el principio activo o el producto terminado, según proceda.

La información farmacéutica, fisicoquímica y biológica o microbiológica sobre el principio activo o el producto terminado solo podrá incluirse en el expediente como DTC cuando la autoridad competente haya anunciado públicamente esta posibilidad.

Las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios que estén destinados a determinadas especies animales o tengan indicaciones que representan a sectores más pequeños del mercado podrán presentarse como DTC sin el acuerdo previo de las autoridades competentes.

A. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1. Composición cualitativa

Se entenderá por “composición cualitativa” de todos los componentes del medicamento la designación o descripción de:

- sus principios activos,
- los excipientes, independientemente de su naturaleza o cantidad, incluidos colorantes, conservantes, adyuvantes, estabilizantes, espesantes, emulgentes, correctores del sabor y agentes aromáticos,
- los componentes de la cobertura exterior de los medicamentos (cápsulas, cápsulas de gelatina, etc.) que vayan a ser ingeridos o administrados a los animales de otra forma.

Estas indicaciones deberán complementarse con toda información útil sobre el envase primario y, si procede, sobre el envase exterior y, en su caso, el tipo de cierre, y deberán también describirse detalladamente los dispositivos que se empleen para utilizar o administrar el medicamento y que se suministren junto con él.

2. Terminología usual

Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 12, apartado 3, letra c), se entenderá por “terminología usual” para la designación de los componentes de los medicamentos veterinarios:

- cuando se trate de componentes que figuren en la *Farmacopea Europea* o, en su defecto, en la de uno de los Estados miembros, la denominación principal recogida en el encabezamiento de la correspondiente monografía, con referencia a la farmacopea de que se trate,
- para los restantes componentes, la denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que podrá ir acompañada por otra denominación común o, en su defecto, la denominación científica exacta; los componentes que carezcan de DCI o de denominación científica exacta se designarán mediante referencia a su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, en caso necesario,
- para las materias colorantes, la designación por el indicativo “E” que les atribuye la Directiva 78/25/CEE del Consejo ⁽¹⁾.

3. Composición cuantitativa

3.1. Para proporcionar la “composición cuantitativa” de todos los principios activos del medicamento, será preciso, según la forma farmacéutica, especificar la masa o el número de unidades de actividad biológica, bien sea por dosis o por unidad de masa o de volumen, de cada principio activo.

⁽¹⁾ DO L 11 de 14.1.1978, p. 18.

Las unidades de actividad biológica se emplearán en las sustancias que no pueden definirse en términos químicos. Cuando la Organización Mundial de la Salud haya definido una unidad internacional de actividad biológica, es esta la que deberá usarse. En los casos en los que no se haya definido una unidad internacional, las unidades de actividad biológica se expresarán de forma que proporcionen información inequívoca sobre la actividad de la sustancia, utilizando, cuando proceda, las unidades de la *Farmacopea Europea*.

Siempre que sea posible, se indicará la actividad biológica por unidad de masa o volumen. Se expresará también, como información adicional:

- en el caso de monodosis, la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo contenido en el envase unitario, teniendo en cuenta, en su caso, el volumen utilizable del producto tras la reconstitución,
- en el caso de medicamentos veterinarios que se administren en forma de gotas, la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo contenidas por gota o en el número de gotas que corresponda a 1 ml o a 1 g de preparado,
- cuando se trate de jarabes, emulsiones, granulados o cualquier otra forma farmacéutica que se administre en cantidades medidas, la masa o las unidades de actividad biológica de cada principio activo por cantidad medida.

3.2. Los principios activos presentes en forma de compuestos o derivados se designarán cuantitativamente por su masa total y, si es necesario o procedente, por la masa de las fracciones activas de la molécula.

3.3. En el caso de los medicamentos veterinarios que contengan un principio activo cuya autorización se haya solicitado en cualquier Estado miembro por primera vez, la declaración cuantitativa de un principio activo que sea una sal o un hidrato se expresará sistemáticamente en términos de masa de las fracciones activas de la molécula. La composición cuantitativa se expresará de la misma manera para el mismo principio activo en todas las autorizaciones ulteriores de medicamentos veterinarios que se concedan en los Estados miembros.

4. Desarrollo farmacéutico

Se explicará la elección de la composición, los componentes, el envase primario, otros envases en su caso, el envase externo si procede, la función de los excipientes en el producto terminado y el método de fabricación de este último. Esta explicación se justificará con datos científicos sobre el desarrollo farmacéutico. Deberá indicarse y justificarse la posible sobredosificación. Las características microbiológicas (pureza microbiológica y actividad antimicrobiana) y las instrucciones de uso tendrán que ser adecuadas al uso previsto del medicamento veterinario según lo especificado en el expediente de solicitud de autorización de comercialización.

B. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE FABRICACIÓN

Se hará constar el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, junto con cada lugar de producción o instalación que interviene en la fabricación y los estudios.

La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en el artículo 12, apartado 3, letra d), debe acompañar a la solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir, como mínimo:

- una referencia a las diferentes fases del proceso de fabricación que permita apreciar si los procedimientos utilizados para producir la forma farmacéutica han podido provocar una alteración de los componentes,
- en caso de fabricación continua, información completa sobre las precauciones tomadas para garantizar la homogeneidad del producto terminado,

- la fórmula real de fabricación, con indicación cuantitativa de todas las sustancias utilizadas, pudiéndose, no obstante, indicar las cantidades del excipiente de forma aproximada, en la medida en que la forma farmacéutica lo exija; se hará mención de las sustancias que puedan desaparecer en el transcurso del proceso de fabricación; deberá indicarse y justificarse toda sobre-dosificación,
- la indicación de las fases de la fabricación en las que se efectúen tomas de muestras con objeto de llevar a cabo análisis de control durante el proceso, junto con los límites aplicados, cuando de otros datos que aparezcan en los documentos adjuntos a la solicitud se desprenda que dichos análisis son necesarios para el control de calidad del producto terminado,
- estudios experimentales que validen el proceso de fabricación y, en su caso, un sistema de validación de proceso para lotes de escala de producción,
- para los productos esterilizados en condiciones que no respondan al estándar de la farmacopea, detalles de los procesos de esterilización o asépticos utilizados.

C. CONTROL DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

1. Requisitos generales

A los efectos de la presente sección, se entenderá por "materiales de partida" todos los componentes del medicamento veterinario y, si es necesario, del envase, incluido su cierre, tal y como se establece en la anterior sección A, punto 1.

En el expediente figurará información técnica detallada sobre las pruebas que se llevarán a cabo para el control de calidad de todos los lotes de materiales de partida.

Las pruebas sistemáticas que se realicen en cada lote de materiales de partida deberán llevarse a cabo tal y como estén descritas en la solicitud de autorización de comercialización. La utilización de pruebas que no figuran en una farmacopea se justificará demostrando que los materiales de partida cumplen los requisitos de calidad de esa farmacopea.

Cuando la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y Asistencia Sanitaria haya emitido un certificado de conformidad de un material de partida, un principio activo o un excipiente, dicho certificado constituye la referencia a la correspondiente monografía de la *Farmacopea Europea*.

Cuando se haga referencia a un certificado de conformidad, el fabricante dará por escrito al solicitante garantías de que el proceso de fabricación no se ha modificado desde la emisión del certificado de conformidad por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y Asistencia Sanitaria.

Se presentarán certificados de análisis de los materiales de partida para demostrar el cumplimiento de las características técnicas definidas.

1.1. Principios activos

Se hará constar el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, junto con cada lugar de fabricación propuesto o instalación que interviene en la fabricación y las pruebas de un principio activo.

El fabricante de un principio activo bien definido o el solicitante pueden concertar la presentación directa por el fabricante a las autoridades competentes, en un documento aparte, de la siguiente información como archivo de referencia del principio activo:

- a) la descripción detallada del proceso de fabricación;
- b) una descripción del control de calidad durante la fabricación;
- c) una descripción de la validación del proceso.

En este caso, sin embargo, el fabricante deberá proporcionar al solicitante todos los datos necesarios para que este último pueda asumir la responsabilidad del medicamento veterinario. El fabricante confirmará por escrito al solicitante que garantizará la homogeneidad de los lotes y que no modificará el proceso de fabricación o las características técnicas sin informarle. Los documentos y los datos que justifican la solicitud de tal modificación se presentarán a las autoridades competentes y también al solicitante cuando tengan que ver con la parte del solicitante del archivo de referencia del principio activo.

También se presentará información sobre el método de fabricación, el control de calidad y las impurezas, así como estudios de la estructura molecular cuando no exista certificado de conformidad del principio activo:

1. La información sobre el proceso de fabricación incluirá una descripción del proceso de fabricación del principio activo que represente el compromiso del solicitante con respecto a la fabricación del principio activo. Se presentará una relación de todos los materiales necesarios para fabricar los principios activos, identificando en qué parte del proceso se utiliza cada material. Se facilitará información sobre la calidad y el control de dichos materiales. También se ofrecerá información para demostrar que los materiales cumplen las normas pertinentes para su utilización prevista.
2. En la información sobre el control de calidad figurarán las pruebas (incluidos los criterios de aceptación) realizadas en cada paso crítico, información sobre la calidad y el control de los pasos intermedios y estudios de validación o evaluación de procesos, según el caso. También figurarán datos de validación de los métodos analíticos aplicados al principio activo, cuando proceda.
3. En la información sobre impurezas se indicarán las impurezas previsibles y la composición cuantitativa y cualitativa de las impurezas observadas. También se indicará, en su caso, la inocuidad de dichas impurezas.
4. En el caso de los medicamentos veterinarios biotecnológicos, entre los datos probatorios de la estructura molecular figurará la secuencia esquemática de los aminoácidos y la masa molecular relativa.

1.1.1. Principios activos descritos en las farmacopeas

Las monografías generales y específicas de la *Farmacopea Europea* serán aplicables a todos los principios activos que figuren en ella.

A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 12, apartado 3, letra i), será suficiente la conformidad de los componentes respecto a las prescripciones de la *Farmacopea Europea* o de la farmacopea de uno de los Estados miembros. En este caso, la descripción de los métodos y procesos analíticos será reemplazada en cada sección pertinente por la correspondiente referencia a la farmacopea en cuestión.

Cuando la especificación de una monografía de la *Farmacopea Europea* o de la farmacopea de un Estado miembro no sea suficiente para garantizar la calidad del principio activo, las autoridades competentes podrán exigir especificaciones más apropiadas al solicitante, incluidos límites de impurezas específicas con procedimientos de control validados.

Las autoridades competentes informarán de ello a las autoridades responsables de la farmacopea de que se trate. El titular de la autorización de comercialización comunicará a las autoridades responsables de dicha farmacopea los pormenores de la pretendida insuficiencia y las especificaciones adicionales que se hayan aportado.

Cuando un principio activo no esté descrito en una monografía de la *Farmacopea Europea* y sí lo esté en una de la farmacopea de un Estado miembro, es admisible que se siga esta última.

Cuando un principio activo no esté descrito en la *Farmacopea Europea* ni en la farmacopea de un Estado miembro, es admisible que se siga la farmacopea de un tercer país, si queda demostrado que es adecuada; en estos casos, el solicitante presentará un ejemplar de la monografía acompañada, cuando sea necesario, de una traducción. Se presentarán los datos probatorios de que la monografía permite controlar adecuadamente la calidad del principio activo.

1.1.2. Principios activos no descritos en una farmacopea

Los componentes que no figuren en ninguna farmacopea serán objeto de una monografía que haga referencia a cada uno de los puntos siguientes:

- a) la denominación del componente, que cumplirá los requisitos de la sección A, punto 2, se completará con sinónimos comerciales o científicos;
- b) la definición de la sustancia, redactada de forma similar a la que se emplea en la *Farmacopea Europea*, se acompañará de todas las explicaciones necesarias, en particular por lo que respecta a la estructura molecular; cuando las sustancias no puedan definirse más que por su método de fabricación, este deberá detallarse lo suficiente como para caracterizar una sustancia constante en cuanto a su composición y a sus efectos;
- c) los medios de identificación, que podrán describirse en forma de las técnicas completas que se siguen para la obtención de la sustancia, y en forma de los controles que deben efectuarse sistemáticamente;
- d) los controles de pureza se describirán en función de cada una de las impurezas previsibles, especialmente de las que puedan producir efectos nocivos y, de ser necesario, de aquellas que, teniendo en cuenta la asociación de sustancias que sean objeto de la solicitud, puedan influir negativamente en la estabilidad del medicamento o alterar los resultados analíticos;
- e) se describirán los ensayos y los límites para controlar los parámetros pertinentes del producto terminado, tales como el tamaño de las partículas y la esterilidad, y se validarán los métodos si procede;
- f) en lo que atañe a las sustancias complejas de origen vegetal o animal, deberá distinguirse el caso en que la multiplicidad de acciones farmacológicas exija un control químico, físico o biológico de los principales componentes y aquel otro caso de sustancias que contengan uno o varios grupos de principios de actividad análoga para los que pueda admitirse un método global de dosificación.

Esos datos demostrarán que el conjunto propuesto de procedimientos de control es suficiente para verificar la calidad del principio activo de la fuente definida.

1.1.3. Características fisicoquímicas que pueden modificar la biodisponibilidad

Deberán proporcionarse los datos que figuran a continuación, referentes a los principios activos descritos o no en las farmacopeas, como elementos de la descripción general de los principios activos, cuando condicionen la biodisponibilidad del medicamento:

- forma cristalina y coeficientes de solubilidad,
- tamaño de partículas, en su caso tras pulverización,
- estado de hidratación,
- coeficiente de reparto aceite/agua,
- valores de pK/pH.

Los tres primeros guiones no se aplicarán a las sustancias que se utilicen únicamente en solución.

1.2. Excipientes

Las monografías generales y específicas de la *Farmacopea Europea* serán aplicables a todas las sustancias que figuren en ella.

Los excipientes cumplirán los requisitos de la correspondiente monografía de la *Farmacopea Europea*. Cuando no exista tal monografía, podrá hacerse referencia a la farmacopea de un Estado miembro o, en su defecto, a la farmacopea de un tercer país. En este caso deberá demostrarse que la monografía es adecuada. En su caso, los requisitos de la monografía se completarán con pruebas adicionales para controlar parámetros tales como el tamaño de las partículas, la esterilidad o los disolventes residuales. Cuando no exista una monografía de una farmacopea, se propondrá y justificará una especificación. Se seguirán los requisitos establecidos para los principios activos en la sección 1.1.2, letras a) a e). Se presentarán los métodos propuestos y los datos de validación en apoyo de los mismos.

Los colorantes que vayan a formar parte de medicamentos veterinarios satisfarán los requisitos de la Directiva 78/25/CEE, salvo en el caso de determinados productos sanitarios veterinarios de uso tópico, como collares antiparasitarios y marcas crotales, en los que está justificado el uso de otros colorantes.

Los colorantes cumplirán los criterios de pureza establecidos en la Directiva 95/45/CE de la Comisión ⁽¹⁾.

En el caso de excipientes nuevos, es decir, que se usan por primera vez en un medicamento veterinario o por una nueva vía de administración, se darán los detalles de fabricación, caracterización y controles, con referencias tanto clínicas como no clínicas en apoyo de los datos de seguridad.

1.3. Envases — Sistemas de cierre

1.3.1. Principio activo

Se dará información sobre el envase y el sistema de cierre del principio activo. El grado de información requerido vendrá determinado por el estado físico (sólido o líquido) del principio activo.

1.3.2. Producto terminado

Se dará información sobre el envase y el sistema de cierre del producto terminado. El grado de información requerido vendrá determinado por la vía de administración del medicamento veterinario y el estado físico (sólido o líquido) de la presentación.

Los materiales de envasado cumplirán los requisitos de la correspondiente monografía de la *Farmacopea Europea*. Cuando no exista tal monografía, podrá hacerse referencia a la farmacopea de un Estado miembro o, en su defecto, a la farmacopea de un tercer país. En este caso deberá demostrarse que la monografía es adecuada.

Cuando no exista una monografía de una farmacopea, se propondrá y justificará una especificación del material de envasado.

Se presentarán datos científicos sobre la elección y conveniencia del material de envasado.

Se presentará información sobre la composición, fabricación y seguridad de los materiales de envasado nuevos en contacto con el medicamento.

Se presentarán las características técnicas y, si procede, los datos de rendimiento de todo dispositivo que se emplee para dosificar o administrar el medicamento veterinario y que se suministre junto con él.

1.4. Sustancias de origen biológico

Cuando en la fabricación del medicamento veterinario se utilicen materiales básicos como microorganismos, tejidos de origen vegetal o animal, células o líquidos (incluida la sangre) de origen humano o animal, así como construcciones celulares biotecnológicas, se describirán y documentarán el origen y los antecedentes de los materiales de partida.

La descripción del material de partida comprenderá la estrategia de producción, los procedimientos de purificación o inactivación, junto con su validación, y todos los procedimientos de control durante el proceso cuya finalidad sea asegurar la calidad, seguridad y constancia de los lotes del producto terminado.

Cuando se usen líneas celulares, deberá demostrarse que las características de las células se han mantenido inalteradas en las distintas fases de producción y posteriormente.

Los materiales de siembra, las líneas celulares, el suero y, siempre que sea posible, los materiales de partida de los que se hayan obtenido, deberán someterse a estudios para comprobar que estén libres de agentes extraños.

⁽¹⁾ DO L 226 de 22.9.1995, p. 1.

Cuando se utilicen materiales de partida de origen animal o humano, se describirán las medidas que se han tomado para garantizar la ausencia de agentes potencialmente patógenos.

Cuando sea inevitable la presencia de agentes extraños potencialmente patógenos, solamente se utilizará el material si el tratamiento posterior garantiza la eliminación o inactivación de dichos agentes, extremo que deberá validarse.

Se suministrará documentación para demostrar que los materiales de siembra, las líneas celulares, los lotes de suero y demás materiales procedentes de especies animales por las que puedan transmitirse las EET se ajustan a la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios ⁽¹⁾, así como a la correspondiente monografía de la *Farmacopea Europea*. Como justificante de cumplimiento podrán utilizarse los certificados de conformidad emitidos por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y Asistencia Sanitaria, con referencia a la correspondiente monografía de la *Farmacopea Europea*.

D. PRUEBAS DE CONTROL EFECTUADAS EN UNA FASE INTERMEDIA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

Se adjuntarán al expediente los datos y documentos relativos a los controles que hayan podido efectuarse en una fase intermedia del proceso de fabricación, con objeto de garantizar la constancia de las características tecnológicas y del proceso de producción.

Tales pruebas serán indispensables para comprobar la adecuación del medicamento veterinario a la fórmula en los casos excepcionales en que el solicitante proponga, para controlar el producto terminado, un método analítico que no incluya la determinación de la totalidad de los principios activos (o de todos los excipientes sometidos a las mismas exigencias que los principios activos).

Lo anterior será igualmente aplicable cuando el control de calidad del producto terminado dependa de las pruebas que se efectúen durante el proceso, especialmente en el caso de que la sustancia se defina principalmente por su método de fabricación.

En los casos en que un producto intermedio pueda almacenarse antes de su transformación ulterior o montaje primario, se definirá un período de validez del mismo sobre la base de los resultados de estudios de estabilidad.

E. PRUEBAS DE CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO

A efectos de control del producto terminado, se entenderá por lote de un producto terminado el conjunto de unidades de una forma farmacéutica que provengan de una misma cantidad inicial de material y hayan sido sometidas a la misma serie de operaciones de fabricación y esterilización o, en el caso de un proceso de producción continua, el conjunto de unidades fabricadas en un lapso de tiempo determinado.

En la solicitud de autorización de comercialización figurará una lista de las pruebas que se realicen de forma sistemática con cada lote de producto terminado. Se hará constar la frecuencia de las pruebas que no se lleven a cabo de forma sistemática. Se indicarán también los límites de aprobación.

Se adjuntarán al expediente datos de las pruebas de control realizadas en el producto terminado en el momento de la aprobación. Dichos controles se presentarán con arreglo a las siguientes prescripciones.

Las disposiciones de las correspondientes monografías y los capítulos generales de la *Farmacopea Europea* o, en su defecto, de la farmacopea de un Estado miembro, se aplicarán a todos los productos definidos en ellas.

Si se emplean métodos de control y límites distintos de los mencionados en las monografías correspondientes y los capítulos generales de la *Farmacopea Europea* o, en su defecto, de la farmacopea de un Estado miembro, deberá demostrarse que, en caso de someterlo a prueba conforme a estas monografías, el producto terminado cumpliría los requisitos cualitativos de esa farmacopea aplicables a la forma farmacéutica de que se trate.

⁽¹⁾ DO C 24 de 28.1.2004, p. 6.

1. Características generales del producto terminado

Entre los controles de un producto terminado figurarán siempre determinados controles de las características generales del mismo. Estas pruebas de control se referirán, siempre que sea procedente, a la determinación de las masas medias y las desviaciones máximas, los estudios mecánicas, físicas o microbiológicas, los caracteres organolépticos y las características físicas como la densidad, el pH, el índice de refracción, etc. El solicitante deberá definir, en cada caso particular, las normas y los límites de tolerancia de cada una de estas características.

Las condiciones de los ensayos y, en su caso, el aparato o equipo utilizado y las normas se describirán con precisión cuando no figuren en la *Farmacopea Europea* o las farmacopeas de los Estados miembros, o cuando no sean aplicables los métodos prescritos por dichas farmacopeas.

Además, las formas farmacéuticas sólidas que deban ser administradas por vía oral serán sometidas a estudios *in vitro* de la liberación y la velocidad de disolución de los principios activos, salvo que estas puedan justificarse de otro modo; dichos estudios se efectuarán igualmente en caso de administración por otra vía si las autoridades competentes del Estado miembro en cuestión lo consideran necesario.

2. Identificación y determinación de los principios activos

La identificación y la determinación de los principios activos se efectuarán bien con una muestra representativa del lote de fabricación, bien con un determinado número de dosis analizadas aisladamente.

Salvo debida justificación, la desviación máxima tolerable del contenido del principio activo en el producto terminado no podrá ser superior a $\pm 5\%$ en el momento de la fabricación.

Basándose en los estudios de estabilidad, el fabricante propondrá y justificará límites de desviación máxima tolerable del contenido de principio activo en el producto terminado, aplicables hasta la fecha de caducidad propuesta.

En ciertos casos excepcionales de mezclas particularmente complejas, en las que la determinación de los principios activos, muy numerosos o presentes solo en pequeñas proporciones, requiera investigaciones complejas y difícilmente aplicables a cada lote de fabricación, podrá omitirse la determinación de uno o varios principios activos en el producto terminado, con la condición expresa de que estas determinaciones se efectúen en fases intermedias del proceso de fabricación. Esta técnica simplificada no podrá extenderse a la caracterización de los principios activos afectados, y deberá completarse con un método de evaluación cuantitativa que permita a las autoridades competentes verificar la conformidad del medicamento con sus características técnicas, después de su comercialización.

Si los métodos fisicoquímicos no bastan para proporcionar suficiente información sobre la calidad del producto, será obligatorio un ensayo biológico *in vitro* o *in vivo*. Siempre que sea posible, en este ensayo deberán emplearse materiales de referencia y un análisis estadístico que permitan calcular los límites de confianza. Cuando estos controles no puedan realizarse en el producto terminado, será admisible que se lleven a cabo en una fase intermedia, lo más cerca posible del fin del proceso de fabricación.

Cuando se produzca degradación durante la fabricación del producto terminado, se indicarán las tasas aceptables máximas de degradación de cada producto y las totales inmediatamente después de la fabricación.

Cuando de los datos suministrados conforme a lo dispuesto en la sección B se desprenda que en la fabricación del medicamento se utiliza una sobredosificación importante de un principio activo, o cuando los datos de estabilidad muestren que la determinación del principio activo disminuye en almacenamiento, la descripción de los métodos de control del producto terminado incluirá, en su caso, el estudio químico y, si fuera necesario, el estudio toxicofarmacológico de la alteración sufrida por este principio activo, con caracterización o determinación, si ha lugar, de los productos de degradación.

3. Identificación y determinación de los excipientes

Se presentará obligatoriamente una prueba de identificación y una prueba de límite superior e inferior de cada conservante antimicrobiano y cada excipiente que pueda afectar a la biodisponibilidad del principio activo, a menos que esta quede garantizada por otras pruebas apropiadas. Se establecerá obligatoriamente en el momento de la aprobación una prueba de identificación y una prueba de límite superior de cualquier antioxidante o excipiente que pueda afectar desfavorablemente a las funciones fisiológicas, y también una prueba de límite inferior de los antioxidantes.

4. Pruebas de seguridad

Independientemente de las pruebas toxicofarmacológicas presentadas con la solicitud de autorización de comercialización, deberán figurar en el expediente analítico los pormenores de las pruebas de seguridad como las de esterilidad y de endotoxinas bacterianas, cuando deban efectuarse sistemáticamente para comprobar la calidad del producto.

F. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

1. Principio activo

Se especificarán las condiciones de almacenamiento y el período de reanálisis del principio activo, excepto cuando sea objeto de una monografía en la *Farmacopea Europea* y el fabricante del producto terminado someta el principio activo a una nueva prueba completa inmediatamente antes de usarlo para la fabricación del producto terminado.

Se presentarán datos de estabilidad en apoyo de las condiciones de almacenamiento y el período de reanálisis del principio activo que se hayan especificado. Se describirá el tipo de estudios de estabilidad realizados, los protocolos y procedimientos analíticos utilizados y su validación, junto con sus resultados detallados. Con el resumen del protocolo se presentará el compromiso de estabilidad.

Sin embargo, cuando exista un certificado de conformidad del principio activo de la fuente propuesta que especifique sus condiciones de almacenamiento y el período de reanálisis, no serán obligatorios los datos de estabilidad del principio activo de dicha fuente.

2. Producto terminado

Deberán describirse las investigaciones que hayan permitido determinar el período de validez, las condiciones de conservación que se recomiendan y las especificaciones al final del período de validez que propone el solicitante.

Se describirá el tipo de estudios de estabilidad realizados, los protocolos y procedimientos analíticos utilizados y su validación, junto con sus resultados detallados.

Si un producto terminado tiene que ser reconstituido o diluido previamente a su administración, se especificarán los pormenores relativos al período de validez y a las especificaciones que se proponen para el medicamento reconstituido o diluido, junto con los datos pertinentes sobre su estabilidad.

Cuando se trate de envases multidosis, se presentarán los datos relativos a la estabilidad para justificar el período de validez del medicamento después de su primera utilización, y se definirán las especificaciones una vez abierto.

Cuando un producto terminado pueda dar lugar a productos de degradación, el solicitante los declarará, indicando los métodos de identificación y los procedimientos analíticos.

Las conclusiones contendrán los resultados de los análisis, justificando el período de validez propuesto y, en su caso, el período de validez una vez abierto, en las condiciones de almacenamiento que se recomiendan, y las especificaciones del producto terminado al expirar su período de validez y, en su caso, su período de validez una vez abierto, en las condiciones recomendadas de almacenamiento.

Deberá indicarse el nivel máximo aceptable, individual y total, de los productos de degradación al expirar el período de validez.

Se presentará un estudio sobre la interacción del medicamento y el recipiente en los casos en que dicha interacción sea posible, especialmente cuando se trate de preparados inyectables.

Con el resumen del protocolo se presentará el compromiso de estabilidad.

G. OTRA INFORMACIÓN

El expediente podrá contener información sobre la calidad del medicamento veterinario que no haya quedado cubierta en las secciones previas.

En el caso de premezclas medicamentosas (que se incorporarán a piensos medicamentosos), se dará información sobre tasas de incorporación, instrucciones de incorporación, homogeneidad y estabilidad en el pienso, compatibilidad o adecuación de los piensos, y período de validez en los mismos. Asimismo se indicarán las especificaciones de los piensos medicamentosos fabricados con dichas premezclas de conformidad con las instrucciones recomendadas para su uso.

PARTE 3: ESTUDIOS DE SEGURIDAD Y DE RESIDUOS

Los datos y documentos que deben acompañar la solicitud de autorización de comercialización de conformidad con el artículo 12, apartado 3, letra j), guiones segundo y cuarto, se presentarán según lo establecido a continuación.

A. Estudios de seguridad

CAPÍTULO I: REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS

La documentación relativa a la seguridad deberá poner de manifiesto:

- a) la posible toxicidad del medicamento veterinario y los efectos peligrosos o no deseados que pudieran producirse en el animal en las condiciones de uso propuestas; estos efectos se valorarán en función de la gravedad del proceso patológico de que se trate;
- b) los posibles efectos nocivos para las personas de los residuos del medicamento veterinario o la sustancia presentes en productos alimenticios procedentes de animales tratados y los inconvenientes que puedan crear dichos residuos en la transformación industrial de los productos alimenticios;
- c) los posibles riesgos resultantes de la exposición de las personas al medicamento veterinario, por ejemplo durante su administración al animal;
- d) los posibles riesgos medioambientales debidos al uso del medicamento veterinario.

Todos los resultados deberán ser fiables y de validez general. Cuando proceda, se utilizarán procedimientos matemáticos y estadísticos para la elaboración de los métodos experimentales y la valoración de los resultados. Además, se dará información sobre el potencial terapéutico del medicamento y los riesgos relacionados con su uso.

En algunos casos podrá ser necesario someter a prueba los metabolitos del compuesto original, cuando constituyan los residuos en cuestión.

Un excipiente que se utilice por primera vez en el ámbito farmacéutico deberá considerarse como un principio activo.

1. Identificación exacta del medicamento y su principio activo

- denominación común internacional (DCI),
- nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA),
- número CAS (Chemical Abstract Service),
- clasificación terapéutica, farmacológica y química,

- sinónimos y abreviaturas,
- fórmula estructural,
- fórmula molecular,
- peso molecular,
- grado de impurezas,
- composición cualitativa y cuantitativa de las impurezas,
- descripción de las propiedades físicas,
- punto de fusión,
- punto de ebullición,
- presión de vapor,
- solubilidad en el agua y en los solventes orgánicos expresada en g/l, con indicación de la temperatura,
- densidad,
- espectros de refracción, rotación, etc.,
- formulación del producto.

2. Farmacología

Los estudios farmacológicos resultan fundamentales para poner en evidencia los mecanismos de producción de los efectos terapéuticos del medicamento veterinario. Por consiguiente, los estudios farmacológicos realizados con especies animales de destino y de experimentación se incluirán en la parte 4.

Sin embargo, los estudios farmacológicos también pueden ser de utilidad para el análisis de los fenómenos toxicológicos. Además, si un medicamento veterinario produce un efecto farmacológico exento de toxicidad o bien el efecto se logra con dosis inferiores a las tóxicas, habrá que tener en cuenta dicho efecto farmacológico al evaluar la seguridad del medicamento.

Por tanto, los pormenores de los estudios farmacológicos practicados con animales de laboratorio, así como la información pertinente relativa a los estudios clínicos realizados con el animal de destino, deberán preceder siempre a la documentación sobre la seguridad.

2.1. Farmacodinamia

Se dará información sobre el mecanismo de acción de los principios activos, y sobre los efectos farmacodinámicos primarios y secundarios, que ayude a comprender cualquier efecto nocivo que se produzca en los estudios con animales.

2.2. Farmacocinética

Se proporcionarán datos sobre el destino del principio activo y sus metabolitos en las especies utilizadas en los estudios toxicológicos, entre los que figurarán la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción. Para determinar la exposición adecuada, los datos se cotejarán con los resultados de la relación dosis-efecto que figuran en los estudios farmacológicos y toxicológicos. La comparación con los datos farmacocinéticos obtenidos en los estudios con las especies de destino (parte 4, capítulo I, sección A.2) se incluirá en la parte 4 a fin de determinar la pertinencia de los resultados de los estudios de toxicidad para las especies de destino.

3. Toxicología

La documentación toxicológica se ajustará a las directrices publicadas por la Agencia en cuanto al planteamiento general de la prueba y a los estudios particulares. Entre estas orientaciones figuran:

- 1) las pruebas básicas necesarias para todo nuevo medicamento veterinario que vaya a administrarse a animales destinados a la producción de alimentos, con vistas a evaluar la seguridad de cualquier residuo presente en alimentos para el consumo humano;
- 2) pruebas adicionales que puedan necesitarse, en función de cuestiones toxicológicas específicas como las relacionadas con la estructura, la clase y el mecanismo de acción de los principios activos;
- 3) pruebas especiales que puedan contribuir a interpretar los datos obtenidos en las pruebas básicas o en las adicionales.

Los estudios se llevarán a cabo con el principio activo, no con el medicamento formulado. Más adelante se indica en qué casos se requieren estudios del medicamento formulado.

3.1. Toxicidad por dosis única

El estudio de la toxicidad por dosis única puede ser útil para prever:

- los posibles efectos en la especie animal de destino tras una sobredosis aguda,
- los posibles efectos tras una administración accidental a personas,
- las dosis convenientes para el estudio de la administración repetida.

El estudio de la toxicidad por dosis única deberá poner en evidencia los efectos tóxicos agudos de la sustancia y el tiempo que tardan en aparecer y remitir.

Los estudios que deban llevarse a cabo se seleccionarán de manera que den información sobre la seguridad para el usuario; por ejemplo, si se prevé una exposición sustancial del usuario del medicamento veterinario por inhalación o contacto cutáneo, se estudiarán estas vías de exposición.

3.2. Toxicidad por administración repetida

Los estudios de toxicidad por administración repetida tendrán como objeto revelar las alteraciones fisiológicas o patológicas subsiguientes a la administración repetida del principio activo o de la asociación de principios activos que se estén estudiando, y establecer la relación de dichas alteraciones con la posología.

Cuando se trate de principios farmacológicamente activos o de medicamentos veterinarios que vayan a administrarse únicamente a animales no destinados a la producción de alimentos, en principio será suficiente el estudio de la toxicidad por administración repetida en una especie animal de experimentación. Este estudio podrá sustituirse por uno realizado en la especie animal de destino. La frecuencia y la vía de administración, así como la duración del estudio, se determinarán teniendo en cuenta las condiciones previstas de uso clínico. El investigador deberá justificar la envergadura y la duración de los estudios, así como las dosis escogidas.

Cuando se trate de sustancias o medicamentos que vayan a administrarse a animales destinados a la producción de alimentos, la toxicidad por administración repetida (90 días) se estudiará en dos especies, de las cuales una no pertenecerá al orden de los roedores, para identificar órganos diana, establecer criterios toxicológicos de valoración e identificar las especies apropiadas y las dosis que deben utilizarse en pruebas de toxicidad crónica, si procede.

El investigador justificará la elección de las especies, basándose en los conocimientos adquiridos sobre el metabolismo del producto en los animales y en las personas. La sustancia objeto del ensayo se administrará por vía oral. El investigador describirá con claridad y justificará el método y la frecuencia de la administración, así como la duración de los ensayos.

En principio, convendrá elegir la dosis máxima de manera que haga aparecer los efectos nocivos. La dosis mínima no deberá provocar ningún efecto tóxico.

La evaluación de los efectos tóxicos se basará en la observación del comportamiento y el crecimiento, en los análisis hematológicos y fisiológicos —particularmente de los órganos excretores— y en los informes necrópsicos e histológicos. La elección y extensión de cada grupo de estudios dependerá de la especie animal que se utilice y del estado de los conocimientos científicos en el momento.

Cuando se trate de nuevas asociaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas con arreglo a las disposiciones de la presente Directiva, el investigador podrá, si lo justifica, modificar de forma adecuada los estudios de administración repetida, excepto en el caso de que los estudios de toxicidad hayan revelado fenómenos de potenciación o nuevos efectos tóxicos.

3.3. Tolerancia en la especie animal de destino

Se presentará un resumen de los signos de intolerancia que se observen durante los estudios realizados con la especie de destino —en general, con el producto terminado— de conformidad con los requisitos de la parte 4, capítulo I, sección B. Se indicarán el estudio, la especie y la raza de que se trate, así como la dosis a la que se manifiesta la intolerancia. Se detallará también cualquier alteración fisiológica imprevista. Los informes detallados de estos estudios se incluirán en la parte 4.

3.4. Efectos tóxicos en la función reproductora, incluida la teratogenicidad

3.4.1. Estudio de los efectos en la reproducción

La finalidad de este estudio es detectar posibles disfunciones reproductoras del macho o la hembra, o efectos nocivos para la prole tras la administración del medicamento o sustancia objeto de la investigación.

En el caso de principios farmacológicamente activos o de medicamentos veterinarios que vayan a administrarse a animales destinados a la producción de alimentos, el estudio de los efectos en la reproducción será multigeneración y estará diseñado para detectar cualquier efecto en la reproducción de los mamíferos. Se incluyen aquí efectos en la fertilidad del macho y de la hembra, el apareamiento, la concepción, la implantación, la capacidad de que la preñez llegue a término, el parto, la lactancia, la supervivencia, el crecimiento y el desarrollo de la descendencia desde el nacimiento hasta el destete, la madurez sexual y la subsiguiente función reproductora de la prole como adultos. Se utilizarán, como mínimo, tres dosis distintas. La dosis máxima se seleccionará de manera que haga aparecer los efectos nocivos. La dosis mínima no deberá provocar ningún efecto tóxico.

3.4.2. Estudio de la teratogenicidad

Cuando se trate de principios farmacológicamente activos o de medicamentos veterinarios que vayan a administrarse a animales destinados a la producción de alimentos, se llevarán a cabo pruebas de teratogenicidad. Estas pruebas estarán diseñadas para detectar cualquier efecto nocivo en la hembra, el embrión o el feto consecutivo a la exposición de la hembra desde la implantación, durante toda la gestación, hasta el día anterior al previsto para el parto. Entre estos efectos nocivos figuran la toxicidad aumentada con respecto a la observada en hembras no preñadas, la muerte del embrión o el feto, la alteración del crecimiento fetal y los cambios estructurales en el feto. Se requiere una prueba de teratogenicidad en la rata. En función de los resultados, puede tener que realizarse un estudio con otra especie, según las directrices establecidas.

Cuando se trate de principios farmacológicamente activos o de medicamentos veterinarios que vayan a administrarse únicamente a animales no destinados a la producción de alimentos, se realizará un estudio de la teratogenicidad como mínimo en una especie, que podrá ser la especie de destino si el producto va a utilizarse con hembras que puedan destinarse a la cría. Sin embargo, cuando el uso del medicamento veterinario dé lugar a una exposición significativa del usuario, se realizarán los estudios estándar de teratogenicidad.

3.5. Genotoxicidad

Se llevarán a cabo pruebas del potencial genotóxico que pongan de manifiesto los cambios que una sustancia puede causar en el material genético de las células. Deben evaluarse las propiedades genotóxicas de toda sustancia que vaya a utilizarse por primera vez en un medicamento veterinario.

Los principios activos se presentarán normalmente a una serie estándar de pruebas de genotoxicidad, *in vitro* e *in vivo*, según las directrices establecidas. En algunos casos, puede también ser necesario someter a prueba a uno o más metabolitos que constituyen residuos en productos alimenticios.

3.6. Carcinogenicidad

Para decidir si es necesario realizar pruebas de carcinogenicidad se tendrán en cuenta los resultados de las de genotoxicidad, las relaciones entre estructura y actividad y las pruebas generales de toxicidad que puedan ser pertinentes para lesiones neoplásicas en estudios a más largo plazo.

Se tendrá en cuenta cualquier especificidad de especie que se conozca del mecanismo de toxicidad, y cualquier diferencia del metabolismo entre las especies de laboratorio, las de destino y las personas.

Cuando hacen falta pruebas de carcinogenicidad, suele necesitarse un estudio de dos años con ratas y uno de dieciocho meses con ratones. Con la debida justificación científica, los estudios de carcinogenicidad pueden llevarse a cabo en una sola especie de roedores, preferiblemente ratas.

3.7. Excepciones

Se deberá estudiar la absorción sistémica de los medicamentos veterinarios de uso tópico en la especie animal de destino. Si se demuestra que dicha absorción es desdeñable, se podrán omitir las pruebas de toxicidad por administración repetida, las de toxicidad sobre la función reproductora y las de carcinogenicidad, a menos que:

- se prevea la ingestión del medicamento por parte del animal en las condiciones de uso establecidas,
- se prevea la exposición del usuario del medicamento veterinario por vías distintas de la cutánea en las condiciones de uso establecidas, o
- el principio activo o los metabolitos puedan introducirse en productos alimenticios procedentes del animal tratado.

4. Otros requisitos

4.1. Estudios especiales

En caso de determinados grupos de sustancias, o si los efectos observados en estudios de administración repetida a los animales apuntan a variaciones de la inmunotoxicidad, neurotoxicidad o a disfunciones endocrinas, se requerirán otras pruebas, como estudios de sensibilización o ensayos de neurotoxicidad diferida. Según la naturaleza del medicamento, podrán necesitarse estudios adicionales para evaluar el mecanismo subyacente del efecto tóxico o del potencial de irritación. En general, estos estudios se llevarán a cabo con el producto terminado.

Al diseñar estos estudios y valorar sus resultados se tendrán en cuenta el estado de los conocimientos científicos y las directrices establecidas.

4.2. Propiedades microbiológicas de los residuos

4.2.1. Posibles efectos sobre la flora intestinal humana

Se investigará el riesgo microbiológico que suponen los residuos de compuestos antimicrobianos para la flora intestinal humana, de acuerdo con las directrices establecidas.

4.2.2. Posibles efectos sobre los microorganismos utilizados en la transformación industrial de productos alimenticios

En algunos casos puede resultar necesario efectuar pruebas para determinar si los residuos microbiológicamente activos pueden interferir con los procesos técnicos de transformación industrial de productos alimenticios.

4.3. Observaciones sobre el uso terapéutico en personas

Se facilitará la información que demuestre si los principios farmacológicamente activos del medicamento veterinario tienen un uso terapéutico humano o no. En caso afirmativo, se recopilarán todos los efectos observados en las personas (incluidas las reacciones adversas) y sus causas, en la medida en que puedan resultar importantes para valorar la seguridad del medicamento veterinario, y, cuando proceda, se aportarán los resultados de estudios publicados. Si los componentes del medicamento veterinario no tienen o han dejado de tener un uso terapéutico humano, se harán constar los motivos.

4.4. Aparición de resistencia

Los datos sobre la posible aparición de bacterias resistentes de interés para la salud humana son necesarios para los medicamentos veterinarios. Especial importancia al respecto reviste el mecanismo de aparición de dicha resistencia. En caso necesario, se propondrán medidas para limitar la aparición de resistencia con la utilización prevista del medicamento veterinario.

La resistencia de interés para el uso clínico del medicamento se abordará de conformidad con la parte 4. Cuando proceda, se hará referencia a los datos establecidos en la parte 4.

5. Seguridad para el usuario

En esta sección se comentarán los efectos encontrados en las secciones anteriores, que se relacionarán con el tipo y grado de exposición humana al medicamento con objeto de formular las correspondientes advertencias para el usuario y demás medidas de gestión del riesgo.

6. Evaluación del riesgo medioambiental

6.1 Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que no contienen o no consisten en organismos modificados genéticamente

Se evaluará el riesgo medioambiental en busca de los posibles efectos dañinos del uso del medicamento veterinario y para determinar el riesgo de tales efectos. En la evaluación se identificará asimismo cualquier medida preventiva que pueda ser necesaria para reducir tal riesgo.

Esta evaluación se realizará normalmente en dos fases. La primera fase de la evaluación se realizará en todos los casos. Los detalles de la evaluación se presentarán según las directrices establecidas. Se indicará la posible exposición del medio ambiente al medicamento y el riesgo asociado con tal exposición, teniendo especialmente en cuenta los puntos siguientes:

- las especies animales de destino y la utilización propuesta,
- el modo de administración y, en particular, el grado probable de incorporación directa del producto al ecosistema,
- la posibilidad de que el medicamento, sus principios activos o sus metabolitos pasen de los animales tratados al medio ambiente y su persistencia en las excretas,
- la eliminación de medicamentos veterinarios no utilizados u otros residuos.

En la segunda fase se investigará de manera específica el destino y los efectos del medicamento en ecosistemas particulares, según las directrices establecidas. Se tendrá en cuenta la amplitud y duración de la exposición del medio ambiente al medicamento y la información disponible sobre las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas o toxicológicas de las sustancias en cuestión que se haya obtenido durante la realización de las demás pruebas exigidas en virtud de la presente Directiva.

6.2. Evaluación del riesgo medioambiental de medicamentos veterinarios que contienen o consisten en organismos modificados genéticamente

Cuando un medicamento veterinario contenga o consista en organismos modificados genéticamente, se adjuntarán también a la solicitud los documentos establecidos en el artículo 2 y en la parte C de la Directiva 2001/18/CE.

CAPÍTULO II: PRESENTACIÓN DE LOS DATOS Y DOCUMENTOS

El expediente de las pruebas de seguridad deberá contener:

- un índice de todos los estudios que contenga,

- una declaración de la inclusión de todos los datos, favorables o desfavorables, conocidos por el solicitante al presentar el expediente,
- la justificación de la omisión de cualquier tipo de estudio,
- una explicación de la inclusión de un tipo alternativo de estudio,
- una explicación de lo que puede aportar a la evaluación global del riesgo cualquier estudio precedente a los realizados conforme a las buenas prácticas de laboratorio según la Directiva 2004/10/CE.

Cada informe de estudio incluirá:

- una copia del plan de estudio (protocolo),
- una declaración de que se cumplen las buenas prácticas de laboratorio, en su caso,
- una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados,
- una descripción y una justificación del sistema de prueba,
- una descripción de los resultados obtenidos, lo suficientemente detallada para que puedan evaluarse críticamente con independencia de la interpretación del autor,
- en su caso, un análisis estadístico de los resultados,
- un comentario sobre los resultados, los efectos observados y no observados, y cualquier resultado inusual,
- una descripción pormenorizada y una minuciosa discusión de los resultados del estudio de seguridad del principio activo y de su importancia para la evaluación de los riesgos que implican los residuos para las personas.

B. Estudio de los residuos

CAPÍTULO I: REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS

1. Introducción

A efectos del presente anexo, se aplicarán las definiciones del Reglamento (CEE) n° 2377/90 del Consejo ⁽¹⁾.

El propósito de estudiar la eliminación de residuos de los tejidos comestibles o de los huevos, la leche y la miel procedentes de animales tratados es determinar en qué condiciones y hasta qué punto pueden persistir residuos en productos alimenticios procedentes de estos animales. Además, estos estudios permitirán determinar el tiempo de espera.

Cuando se trate de medicamentos veterinarios para animales destinados a la producción de alimentos, la documentación relativa a los residuos deberá poner de manifiesto:

- 1) en qué medida y durante cuánto tiempo sigue habiendo residuos del medicamento veterinario o sus metabolitos en los tejidos comestibles del animal tratado o en su leche, huevos o miel;
- 2) que es posible, para prevenir riesgos para la salud de los consumidores de productos alimenticios procedentes de animales tratados, o los inconvenientes de su transformación industrial, establecer un tiempo de espera razonable que pueda respetarse en condiciones prácticas de explotación;
- 3) que los métodos analíticos utilizados en el estudio de eliminación de los residuos están lo suficientemente validados como para tener la certeza de que los datos presentados sobre los residuos son adecuados para establecer el tiempo de espera.

⁽¹⁾ DO L 224 de 18.8.1990, p. 1.

2. Metabolismo y cinética de los residuos

2.1. Farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

Se presentará un resumen de los datos farmacocinéticos, con referencia a los estudios farmacocinéticos en especies de destino presentados en la parte 4. No es preciso presentar el informe completo del estudio.

El estudio farmacocinético de los residuos de medicamentos veterinarios tiene como objeto evaluar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción del producto en la especie de destino.

Se administrará a la especie animal de destino la dosis máxima recomendada del producto terminado o de una formulación comparable en términos de biodisponibilidad.

Se describirá detalladamente el grado de absorción del medicamento veterinario en función del modo de administración utilizado. Si se demuestra que la absorción sistémica de un producto de uso tópico es desdeñable, no será necesario proseguir el estudio.

Se describirá la distribución del medicamento en la especie animal de destino; se estudiará la posibilidad de que el producto se fije a las proteínas plasmáticas o pase a la leche o a los huevos, así como la acumulación de compuestos lipófilos.

Se describirán las vías de excreción del medicamento en la especie animal de destino. Se identificarán y caracterizarán los metabolitos principales.

2.2. Eliminación de los residuos

Este estudio, que consiste en medir la velocidad de eliminación de los residuos en la especie animal de destino después de la última administración del medicamento, tiene por objeto permitir la determinación de tiempos de espera.

Se determinarán las cantidades de residuos presentes en el animal de experimentación en distintos momentos después de la última administración del medicamento, utilizando para ello métodos analíticos validados; se indicará el procedimiento técnico así como la fiabilidad y sensibilidad del método empleado.

3. Método de análisis de residuos

Se hará una descripción detallada de los métodos analíticos empleados en el estudio o estudios de eliminación de residuos y su validación.

Se describirán las siguientes características:

- especificidad,
- exactitud,
- precisión,
- límite de detección,
- límite de cuantificación,
- practicabilidad y aplicabilidad en condiciones normales de laboratorio,
- sensibilidad a las interferencias,
- estabilidad de los residuos encontrados.

La idoneidad del método analítico propuesto se valorará a la luz del estado de los conocimientos científicos y técnicos en el momento en que se presente la solicitud.

El método analítico se presentará en un formato internacionalmente aceptado.

CAPÍTULO II: PRESENTACIÓN DE LOS DATOS Y DOCUMENTOS

1. Identificación del medicamento

Los medicamentos veterinarios utilizados en el estudio se identificarán mediante los siguientes datos:

- composición,
- resultados de pruebas físicas y químicas (potencia y pureza) de los lotes en cuestión,
- identificación del lote,
- relación con el producto terminado,
- actividad específica y pureza radiológica de las sustancias marcadas,
- posición de los átomos marcados en la molécula.

El expediente del estudio de los residuos contendrá:

- un índice de todos los estudios que contenga,
- una declaración de la inclusión de todos los datos, favorables o desfavorables, conocidos por el solicitante al presentar el expediente,
- la justificación de la omisión de cualquier tipo de estudio,
- una explicación de la inclusión de un tipo alternativo de estudio,
- una explicación de lo que puede aportar a la evaluación global del riesgo cualquier estudio precedente a los realizados conforme a las buenas prácticas de laboratorio,
- una propuesta de tiempo de espera.

Cada informe de estudio incluirá:

- una copia del plan de estudio (protocolo),
- una declaración de que se cumplen las buenas prácticas de laboratorio, en su caso,
- una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados,
- una descripción de los resultados obtenidos, lo suficientemente detallada para que puedan evaluarse críticamente con independencia de la interpretación del autor,
- en su caso, un análisis estadístico de los resultados,
- un comentario sobre los resultados,
- una presentación objetiva de los resultados obtenidos, y las propuestas de tiempos de espera necesarias para garantizar que en los productos alimenticios procedentes de animales tratados no quedan residuos que puedan poner en peligro a los consumidores.

PARTE 4: ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS

Los datos y documentos que se adjunten a la solicitud de autorización de comercialización, de conformidad con el artículo 12, apartado 3, letra j), tercer guión, se presentarán con arreglo a lo dispuesto a continuación.

CAPÍTULO I: ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Los estudios preclínicos tienen por objeto determinar la actividad farmacológica y la tolerancia del medicamento.

A. Farmacología

A.1. Farmacodinamia

Se caracterizarán los efectos farmacodinámicos de los principios activos del medicamento veterinario.

Por una parte, se describirán de manera adecuada el mecanismo de acción y los efectos farmacológicos en que se basa la aplicación práctica recomendada, expresando los resultados de forma cuantitativa (curvas dosis-efecto, tiempo-efecto u otras) y, en la medida de lo posible, comparándolos con los de una sustancia cuya actividad se conozca. Cuando se afirme que determinado principio activo es más eficaz, deberá demostrarse que la diferencia, de existir, es estadísticamente significativa.

Por otra parte, se proporcionará una valoración farmacológica global del principio activo, con especial referencia a la posibilidad de que existan efectos farmacológicos secundarios. Por lo general se examinarán los efectos en las principales funciones corporales.

Se estudiará cualquier efecto de las demás características de los medicamentos (como la vía de administración o la presentación) en la actividad farmacológica del principio activo.

Se hará una investigación más a fondo cuando la dosis recomendada se aproxime a la dosis que provoca reacciones adversas.

Cuando las técnicas experimentales no sean las utilizadas habitualmente, se describirán de forma tal que permitan su reproducción, y el investigador deberá demostrar su validez. Los resultados de las pruebas deberán expresarse claramente y, cuando se trate de determinado tipo de pruebas, se hará referencia a su significación estadística.

Deberá investigarse igualmente, salvo justificación apropiada, toda modificación cuantitativa de los efectos que resulte de la administración reiterada del producto.

Las combinaciones fijas de medicamentos podrán justificarse bien por necesidades farmacológicas, bien por indicaciones clínicas. En el primer caso, los estudios farmacodinámicos o farmacocinéticos deberán poner en evidencia aquellas interacciones que hagan recomendable la asociación para el uso clínico. En el segundo caso, cuando la experimentación clínica tenga por objeto justificar científicamente la asociación de medicamentos, el investigador deberá comprobar que los efectos esperados de la asociación pueden demostrarse en animales y estudiará, como mínimo, la importancia de las reacciones adversas. En caso de que una asociación incluya un nuevo principio activo, este último deberá ser objeto de un minucioso estudio previo.

A.2. Aparición de resistencia

Hay casos en los que los datos sobre la posible aparición de organismos resistentes, de interés clínico, son necesarios para los medicamentos veterinarios. Especial importancia al respecto reviste el mecanismo de aparición de dicha resistencia. El solicitante propondrá medidas para limitar la aparición de resistencia con la utilización prevista del medicamento veterinario.

Cuando proceda, se hará referencia a los datos establecidos en la parte 3.

A.3. Farmacocinética

Se necesitan los datos farmacocinéticos básicos de un nuevo principio activo en el contexto de la evaluación de la seguridad y la eficacia clínica del medicamento veterinario.

Los objetivos de estudios farmacocinéticos en las especies animales de destino pueden dividirse en tres ámbitos principales:

- i) la farmacocinética descriptiva, que permite determinar los parámetros básicos,
- ii) la utilización de dichos parámetros en el estudio de la relación entre la posología, la concentración plasmática y tisular con el paso del tiempo y los efectos farmacológicos, terapéuticos o tóxicos,
- iii) en su caso, la comparación de la cinética entre diversas especies de destino y el estudio de posibles diferencias de especie que repercuten en la seguridad para la especie de destino y la eficacia del medicamento veterinario.

En las especies animales de destino, los estudios farmacocinéticos son necesarios, por regla general, como complemento a los estudios farmacodinámicos para contribuir a establecer pautas posológicas efectivas (vía y lugar de la administración, dosis, intervalo de administración, número de administraciones, etc.). Pueden ser precisos otros estudios farmacocinéticos para establecer pautas posológicas según determinadas variables de población.

Cuando se hayan presentado estudios farmacocinéticos en la parte 3, podrá hacerse referencia a ellos.

Cuando se trate de nuevas combinaciones de sustancias conocidas que hayan sido estudiadas con arreglo a las disposiciones de la presente Directiva, no será necesario el estudio farmacocinético de la combinación fija si se puede demostrar que la administración de los principios activos de forma asociada no modifica sus propiedades farmacocinéticas.

Se realizarán los estudios pertinentes de biodisponibilidad para determinar la bioequivalencia en los casos siguientes:

- para comparar la nueva formulación de un medicamento veterinario con la existente,
- en caso necesario, para comparar un nuevo modo o vía de administración con uno ya establecido.

B. Tolerancia en la especie animal de destino

Se estudiará la tolerancia local y sistémica del medicamento veterinario en la especie animal de destino. La finalidad de estos estudios es caracterizar los signos de intolerancia y establecer un margen adecuado de seguridad para las vías recomendadas de administración. Esto puede lograrse aumentando la dosis terapéutica o la duración del tratamiento. El informe sobre los ensayos contendrá detalles de todos los efectos farmacológicos previsibles y de todas las reacciones adversas.

CAPÍTULO II: ESTUDIOS CLÍNICOS

1. Principios generales

Los estudios clínicos tienen por objeto mostrar o fundamentar el efecto del medicamento veterinario tras la administración de la dosis propuesta por la vía recomendada y establecer las indicaciones y contraindicaciones en función de la especie, edad, raza y sexo, las instrucciones de uso y cualquier posible efecto adverso.

Los datos experimentales deberán confirmarse mediante los obtenidos en condiciones prácticas de campo.

Salvo debida justificación, los estudios clínicos se realizarán con animales testigo (estudios clínicos comparativos). Los resultados de eficacia obtenidos deben compararse con aquellos de las especies animales de destino que han recibido un medicamento veterinario autorizado en la Comunidad para las mismas indicaciones y para uso en las mismas especies animales de destino, o un placebo, o ningún tratamiento. Se informará de todos los resultados obtenidos, ya sean positivos o negativos.

Salvo debida justificación, se utilizarán principios estadísticos establecidos en el diseño, el análisis y la evaluación del protocolo de estudios clínicos.

Cuando se trate de un medicamento veterinario utilizado fundamentalmente como estimulante de la producción, se prestará especial atención:

- 1) al rendimiento del producto animal;
- 2) a la calidad del mismo (cualidades organolépticas, nutritivas, higiénicas y tecnológicas);
- 3) a la eficiencia nutricional y al crecimiento de la especie animal de destino;
- 4) al estado de salud general de la especie animal de destino.

2. Realización de los estudios clínicos

Todos los estudios clínicos veterinarios se llevarán a cabo de conformidad con un protocolo de ensayo pormenorizado.

Salvo debida justificación, los ensayos clínicos de campo se llevarán a cabo de conformidad con los principios establecidos de buenas prácticas clínicas.

Antes de empezar cualquier ensayo de campo, será necesario obtener y acreditar documentalmente el consentimiento fundamentado del propietario de los animales que se vayan a utilizar en el ensayo. En particular, se informará por escrito al propietario de los animales acerca de las consecuencias de la participación en el ensayo por lo que se refiere al destino posterior de los animales tratados o a la obtención de productos alimenticios a partir de los mismos. En la documentación del ensayo se incluirá una copia de dicha notificación, fechada y refrendada por el propietario del animal.

A menos que el ensayo de campo se realice con enmascaramiento, las disposiciones de los artículos 55, 56 y 57 serán aplicables por analogía al etiquetado de las formulaciones que se vayan a utilizar en los ensayos veterinarios de campo. En todos los casos, en el etiquetado deberá figurar de forma visible e indeleble la expresión "uso exclusivo en ensayos clínicos veterinarios".

CAPÍTULO III: DATOS Y DOCUMENTOS

En el expediente de eficacia figurarán todos los datos o resultados preclínicos y clínicos de estudios del medicamento veterinario, favorables o desfavorables, que permitan una evaluación general objetiva de la relación beneficio-riesgo del medicamento.

1. Resultado de los estudios preclínicos

Cuando sea posible, se aportarán datos sobre los resultados de:

- a) los estudios que pongan de manifiesto las acciones farmacológicas;
- b) los estudios que evidencien los mecanismos farmacodinámicos responsables del efecto terapéutico;
- c) los estudios que demuestren el principal perfil farmacocinético;
- d) los estudios de seguridad para la especie animal de destino;
- e) las pruebas destinadas a estudiar la resistencia.

Si durante la realización de las pruebas aparecen resultados inesperados, deberán detallarse.

Además, en todos los estudios preclínicos se incluirán los documentos siguientes:

- a) un resumen;
- b) un protocolo experimental detallado con la descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados, la identificación de los animales, su especie, su edad, peso, sexo, número y raza o linaje, la posología, vía y pauta de administración;

- c) un análisis estadístico de los resultados, cuando proceda;
- d) una presentación objetiva de los resultados obtenidos, de la que se deduzcan conclusiones sobre la eficacia y la seguridad del medicamento veterinario.

Deberá justificarse la omisión total o parcial de cualquiera de estos datos.

2. Resultado de los estudios clínicos

Todos los investigadores deberán proporcionar la información en fichas individuales cuando el tratamiento sea individual y en fichas colectivas cuando el tratamiento sea colectivo.

Los datos se facilitarán de la siguiente manera:

- a) nombre, dirección, función y cualificación del investigador responsable;
- b) lugar y fecha del tratamiento; nombre y dirección del propietario de los animales;
- c) pormenores del protocolo de ensayo clínico que describan los métodos empleados, incluidos los de aleatorización y enmascaramiento, la vía y la pauta de administración, la posología, la identificación de los animales de experimentación, su especie, raza o linaje, edad, peso, sexo y estado fisiológico;
- d) método de cría y alimentación de los animales, con indicación de la composición de los piensos y de la naturaleza y cantidad de cualquier aditivo que contengan;
- e) historia clínica (con toda la información posible), aparición y evolución de enfermedades intercurrentes;
- f) diagnóstico y métodos empleados para llegar a él;
- g) signos clínicos, si es posible según criterios convencionales;
- h) identificación exacta de la formulación del medicamento veterinario utilizado en el ensayo clínico y resultados de las pruebas físicas y químicas de los lotes pertinentes;
- i) posología del medicamento veterinario, modo, vía y frecuencia de administración y, en su caso, precauciones que se hayan tomado durante la administración (duración de la inyección, etc.);
- j) duración del tratamiento y período de observación posterior;
- k) todos los datos sobre otros medicamentos veterinarios que se hayan administrado durante el período de observación, bien previamente, bien simultáneamente al producto en estudio y, en este último caso, detallando cualquier interacción observada;
- l) todos los resultados de los estudios clínicos, que se describirán detalladamente sobre la base de los criterios de eficacia y los criterios de valoración especificados en los protocolos de estudios clínicos, con inclusión de análisis estadísticos, en su caso;
- m) toda la información relativa a cualquier acontecimiento involuntario observado, nocivo o no, así como las medidas consiguientes que se hayan adoptado; en la medida de lo posible, se investigará la relación causa-efecto;
- n) el efecto en la producción de los animales, si procede;

- o) la incidencia en la calidad de los productos alimenticios procedentes de animales tratados, en particular cuando se trate de medicamentos empleados para estimular la producción;
- p) una conclusión sobre la seguridad y la eficacia en cada caso individual, o bien resumido en términos de frecuencias u otras variables apropiadas cuando se haya aplicado un tratamiento colectivo.

Cualquier omisión de los datos mencionados en las letras a) a p) deberá estar debidamente justificada.

El titular de la autorización de comercialización del medicamento veterinario velará por que la documentación original, que constituye la base de la información facilitada, se conserve durante cinco años, como mínimo, desde el momento en que se retire la autorización.

Se hará un resumen sinóptico de los estudios y los resultados de cada ensayo clínico, que incluirá:

- a) el número de animales testigo y de experimentación, tratados individual o colectivamente, desglosados por especie, raza o linaje, edad y sexo;
- b) el número de animales cuyo estudio haya sido interrumpido antes del final, y los motivos de dicha interrupción;
- c) para los animales testigo, la información siguiente:
 - si han sido o no sometidos a tratamiento,
 - si han recibido un placebo,
 - si han recibido otro medicamento veterinario autorizado en la Comunidad para la misma indicación para uso en la misma especie animal de destino,
 - si han recibido el principio activo objeto de estudio según otra formulación o por otra vía;
- d) la frecuencia de las reacciones adversas observadas;
- e) observaciones relativas al efecto en la producción de los animales, si procede;
- f) los datos sobre los animales de experimentación que puedan presentar mayor riesgo en razón de su edad, modo de cría, alimentación o destino, o cuyo estado fisiológico o patológico requiera una atención especial;
- g) una evaluación estadística de los resultados.

Por último, el investigador sacará conclusiones generales sobre la eficacia y la seguridad del medicamento veterinario en las condiciones de uso propuestas y, en particular, toda información relativa a las indicaciones y contraindicaciones, la posología y la duración media del tratamiento y, en su caso, las interacciones observadas con otros medicamentos veterinarios o aditivos de los piensos, así como las precauciones particulares que deban tomarse durante el tratamiento, y los signos clínicos de sobredosisificación, cuando los haya.

Cuando se trate de combinaciones fijas de medicamentos, el investigador deberá también sacar conclusiones relativas a la seguridad y eficacia del medicamento en comparación con la administración de los distintos principios activos por separado.

TÍTULO II

REQUISITOS RELATIVOS A LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS INMUNOLÓGICOS

Sin perjuicio de los requisitos específicos establecidos por la legislación comunitaria para el control y la erradicación de enfermedades animales infecciosas específicas, los requisitos siguientes se aplicarán a los medicamentos veterinarios inmunológicos, excepto cuando estén destinados al uso en determinadas especies o con indicaciones específicas, según lo definido en el título III y en las correspondientes directrices.

PARTE 1: RESUMEN DEL EXPEDIENTE

A. DATOS ADMINISTRATIVOS

El medicamento veterinario inmunológico objeto de la solicitud deberá identificarse por su nombre y el nombre de sus principios activos, junto con la actividad biológica, la potencia, la forma farmacéutica, la vía y, en su caso, el método de administración y la descripción de la presentación final del producto, incluidos el envase, el etiquetado y el prospecto. Los diluyentes podrán envasarse con los viales de vacuna o por separado.

Se incluirá en el expediente la información sobre los diluyentes necesaria para hacer la preparación final de la vacuna. Un medicamento veterinario inmunológico se considerará como un solo producto aunque necesite más de un diluyente, de modo que puedan obtenerse diversas preparaciones del producto terminado, que podrá administrarse por diversas vías o mediante métodos diferentes.

Se hará constar el nombre y domicilio del solicitante, junto con el nombre y dirección de los fabricantes y las instalaciones que intervienen en las distintas fases de producción y verificación (incluidos el fabricante del producto terminado y el fabricante de los principios activos) y, en su caso, del importador.

El solicitante comunicará el número y el título de los volúmenes de documentación que envía en apoyo de la solicitud e indicará, en su caso, las muestras que adjunta.

Se adjuntará a la información administrativa copia de un documento que demuestre que el fabricante está autorizado para fabricar medicamentos veterinarios inmunológicos, según lo establecido en el artículo 44. También se presentará la lista de los organismos que se manejan en el centro de fabricación.

El solicitante presentará la relación de los países en los que se haya concedido autorización, y la lista de países en que se haya presentado la solicitud o haya sido rechazada.

B. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

El solicitante propondrá un resumen de las características del producto de conformidad con el artículo 14.

Se presentará el texto propuesto para el etiquetado del envase primario y del envase externo de conformidad con el título V de esta Directiva, así como para el prospecto cuando lo requiera el artículo 61. Además, el solicitante presentará una o varias muestras o modelos a escala del medicamento veterinario en su presentación para la venta, como mínimo en una de las lenguas oficiales de la Unión Europea; previo acuerdo de la autoridad competente, el modelo a escala podrá ser en blanco y negro y presentarse en formato electrónico.

C. RESÚMENES EXHAUSTIVOS Y CRÍTICOS

Cada uno de los resúmenes exhaustivos y críticos a los que hace referencia el artículo 12, apartado 3, se elaborará teniendo en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento de presentación de la solicitud. Contendrá una evaluación de los diversos ensayos y pruebas que constituyen el expediente de solicitud de autorización de comercialización, y abordará todos los puntos necesarios para evaluar la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario inmunológico. Dará resultados detallados de los estudios y de los ensayos realizados y referencias bibliográficas exactas.

Todos los datos importantes se resumirán en un apéndice de los resúmenes exhaustivos y críticos, siempre que sea posible en forma de cuadros o gráficos. Estos resúmenes exhaustivos y críticos remitirán con precisión a la información contenida en el documento principal.

Los resúmenes exhaustivos y críticos irán firmados y fechados, y contendrán información sobre la educación, la formación académica y la experiencia profesional de su autor. Se hará constar la relación profesional del autor con el solicitante.

PARTE 2: INFORMACIÓN FARMACÉUTICA, FÍSICOQUÍMICA Y BIOLÓGICA O MICROBIOLÓGICA (CALIDAD)

Todos los procedimientos de prueba cumplirán los criterios necesarios para el análisis y el control de la calidad de los materiales de partida y del producto terminado y estarán validados. Se proporcionarán los resultados de los estudios de validación. Deberá asimismo describirse con el necesario detalle todo instrumento o equipo especial que pueda utilizarse, cuando sea posible, también mediante esquemas. La composición de los reactivos de laboratorio deberá completarse, en su caso, con el método de fabricación.

En el caso de procedimientos analíticos incluidos en la *Farmacopea Europea* o en la farmacopea de un Estado miembro, esta descripción podrá sustituirse por una referencia precisa a la farmacopea en cuestión.

Cuando exista, se utilizará material de referencia químico y biológico de la *Farmacopea Europea*. Si se utilizan otras preparaciones y normas de referencia, se identificarán y se describirán detalladamente.

A. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1. Composición cualitativa

Se entenderá por "composición cualitativa" de todos los componentes del medicamento veterinario inmunológico la designación o descripción de:

- sus principios activos,
- los componentes de los adyuvantes,
- los excipientes, independientemente de su naturaleza o cantidad, incluidos conservantes, estabilizantes, emulgentes, colorantes, correctores del sabor, agentes aromáticos, marcadores, etc.,
- los componentes de la forma farmacéutica administrada a los animales.

Estas indicaciones deberán complementarse con toda información útil sobre el envase y, en su caso, el tipo de cierre, y deberán también describirse detalladamente los dispositivos que se empleen para utilizar o administrar el medicamento veterinario inmunológico y que se suministren junto con él. Cuando el dispositivo no se suministre junto con el medicamento veterinario inmunológico, se dará sobre el mismo la información que sea precisa para evaluar el medicamento.

2. Terminología usual

Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 12, apartado 3, letra c), se entenderá por "terminología usual" para la designación de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos:

- cuando se trate de productos que figuren en la *Farmacopea Europea* o, en su defecto, en la farmacopea de uno de los Estados miembros, la denominación principal de la monografía correspondiente, que será obligatoria para todas estas sustancias, con referencia a la farmacopea de que se trate,
- para las restantes sustancias, la denominación común internacional (DCI) recomendada por la OMS, que podrá ir acompañada de otra denominación común o, en su defecto, de la denominación científica exacta; las sustancias que carezcan de DCI o de denominación científica exacta se describirán declarando su origen y modo de obtención, completándose estos datos con cualquier otra observación de utilidad, en caso necesario,
- para las materias colorantes, la designación por el indicativo "E" que les atribuye la Directiva 78/25/CEE.

3. Composición cuantitativa

Para proporcionar la "composición cuantitativa" de los principios activos de un medicamento veterinario inmunológico, será preciso especificar siempre que sea posible el número de organismos, su contenido proteico específico, la masa, el número de unidades internacionales (UI) o unidades de actividad biológica, bien sea por dosis o por unidad de volumen, y, por lo que respecta al adyuvante y a los excipientes, la masa o el volumen de cada uno de ellos, teniendo debidamente en cuenta lo especificado en la sección B.

Cuando se haya definido una unidad internacional de actividad biológica, se utilizará.

Las unidades de actividad biológica de las que no existan datos publicados se expresarán de forma que se proporcione información inequívoca sobre la actividad de los ingredientes, por ejemplo exponiendo el efecto inmunitario en que se basa el método de determinación de la dosis.

4. Desarrollo farmacéutico

Se explicará la elección de la composición, los componentes y los envases, y se justificará con datos científicos relativos al desarrollo farmacéutico. Deberá indicarse y justificarse la posible sobredosificación.

B. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE FABRICACIÓN

La descripción del método de fabricación que, conforme a lo establecido en el artículo 12, apartado 3, letra d), debe acompañar a la solicitud de autorización de comercialización se redactará de forma que ofrezca una idea clara del carácter de las operaciones efectuadas.

Con este fin, dicha descripción deberá incluir como mínimo:

- las diversas fases de fabricación (incluidos la producción del antígeno y los procesos de purificación), de forma que puedan evaluarse la reproducibilidad del proceso de fabricación y los riesgos de efectos negativos en el producto terminado, como la contaminación microbiológica; deberá demostrarse la validación de etapas clave y del conjunto del proceso de producción, presentando resultados de tres lotes consecutivos fabricados mediante el método descrito,
- en caso de fabricación continua, información completa sobre las precauciones tomadas para garantizar la homogeneidad y la constancia de cada lote del producto terminado,
- una relación de todas las sustancias en los distintos pasos en que se utilizan, incluidas las que no pueden recuperarse en el curso de la fabricación,
- datos sobre la mezcla, con la composición cuantitativa de todas las sustancias utilizadas,
- una declaración de las fases de fabricación en las que se lleva a cabo el muestreo para las pruebas de control durante la producción.

C. PRODUCCIÓN Y CONTROL DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

A los efectos de la presente sección, se entenderá por "materiales de partida" todos los componentes utilizados en la producción del medicamento veterinario inmunológico. Los medios de cultivo que tengan varios componentes utilizados para producir el principio activo se considerarán un solo material de partida. No obstante, se presentará la composición cualitativa y cuantitativa del cualquier medio de cultivo siempre que las autoridades consideren que esta información es pertinente para la calidad del producto terminado y para cualquier riesgo que pudiera surgir. Si se utilizan materiales de origen animal para preparar estos medios de cultivo, se indicará la especie animal y el tejido utilizados.

El expediente contendrá las especificaciones, información sobre los estudios que se realizarán para el control de calidad de todos los lotes de materiales de partida y los resultados en un lote para todos los componentes utilizados, y se presentará de conformidad con las siguientes disposiciones.

1. Materiales de partida descritos en las farmacopeas

Las monografías de la *Farmacopea Europea* serán aplicables a todos los productos que figuren en ella.

Para las restantes sustancias, cada Estado miembro podrá exigir el cumplimiento de su farmacopea nacional en relación con los productos que se fabriquen en su territorio.

A efectos del cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 12, apartado 3, letra i), será suficiente la conformidad de los componentes respecto a las prescripciones de la *Farmacopea Europea* o de la farmacopea de uno de los Estados miembros. En estos casos, la descripción de los métodos de análisis podrá sustituirse por una referencia detallada a la farmacopea de que se trate.

En todos los casos, los colorantes deberán reunir los requisitos que se establecen en la Directiva 78/25/CEE.

Los estudios sistemáticos que se realicen en cada lote de materiales de partida deberán llevarse a cabo tal y como estén descritas en la solicitud de autorización de comercialización. Si se utilizan estudios distintos de los mencionados en una farmacopea, deberá demostrarse que los materiales de partida corresponden a las exigencias de calidad de dicha farmacopea.

En aquellos casos en que las especificaciones u otras disposiciones incluidas en una monografía de la *Farmacopea Europea* o en la farmacopea de un Estado miembro puedan no ser suficientes para garantizar la calidad de la sustancia, las autoridades competentes podrán exigir al solicitante de la autorización de comercialización que presente características más apropiadas. La presunta insuficiencia se notificará a las autoridades responsables de la farmacopea en cuestión.

Cuando un material de partida no esté descrito en la *Farmacopea Europea* ni en la farmacopea de un Estado miembro, es admisible que se siga la farmacopea de un tercer país; en estos casos, el solicitante presentará un ejemplar de la monografía acompañada, cuando sea necesario, de la validación de los procedimientos analíticos contenidos en la monografía y, en su caso, de una traducción.

Cuando se utilicen materiales de partida de origen animal, cumplirán lo indicado en las monografías pertinentes, incluidas las monografías generales y los capítulos generales de la *Farmacopea Europea*. Las pruebas y los controles que se efectúen serán apropiados para el material de partida.

El solicitante suministrará documentación para demostrar que los materiales de partida y la fabricación del medicamento veterinario se ajustan a la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios, así como a la correspondiente monografía de la *Farmacopea Europea*. Como justificante de cumplimiento podrán utilizarse los certificados de conformidad emitidos por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y Asistencia Sanitaria, con referencia a la correspondiente monografía de la *Farmacopea Europea*.

2. Materiales de partida no descritos en una farmacopea

2.1. Materiales de partida de origen biológico

La descripción se presentará en forma de monografía.

Siempre que sea posible, la producción de vacunas se basará en un sistema de lotes de siembra y en líneas celulares bien establecidas. Para la producción de medicamentos veterinarios inmunológicos consistentes en sueros, se indicarán el origen, el estado de salud general y la situación inmunitaria de los animales donantes y se indicará la procedencia del conjunto de sueros utilizados.

Deberán describirse y documentarse el origen, incluida la región geográfica, y los antecedentes de los materiales de partida. En caso de materiales de partida procedentes de ingeniería genética, esta información incluirá aspectos como la descripción del origen de las células o cepas, la construcción del vector de expresión (denominación, origen, función del replicón, estimulador del promotor y otros elementos reguladores), control de la secuencia de ADN o ARN insertada correctamente, secuencias de oligonucleótidos del vector plasmídico en las células, plásmido utilizado para la co-transfección, genes adicionales o suprimidos, propiedades biológicas de la construcción final y los genes expresados, número de copias y estabilidad genética.

Se comprobará la identidad de los materiales de siembra, las líneas celulares y el suero de partida para producción de antisueros, y la ausencia de agentes extraños en ellos.

Se dará información sobre todas las sustancias de origen biológico utilizadas en cualquier fase del proceso de fabricación. Esta información incluirá:

- datos sobre el origen de los materiales,
- datos sobre cualquier proceso, purificación o inactivación realizados, así como sobre la validación de estos procesos y los controles durante la fabricación,
- datos de las pruebas de control de contaminación realizadas con cada lote de la sustancia.

Si se detecta o sospecha la presencia de agentes extraños, el material correspondiente se eliminará o se utilizará en casos muy excepcionales únicamente si el posterior tratamiento del producto garantiza la eliminación o inactivación de dichos agentes; esta eliminación o inactivación de los agentes extraños deberá demostrarse.

Cuando se utilicen líneas celulares, deberá demostrarse que las características celulares se han mantenido inalteradas hasta el pase más alto utilizado en la producción.

En el caso de vacunas atenuadas, deberá demostrarse la estabilidad de las características de atenuación de la siembra.

Se suministrará documentación para demostrar que los materiales de siembra, las líneas celulares, los lotes de suero y demás materiales procedentes de especies animales por las que puedan transmitirse las EET se ajustan a la Nota explicativa sobre cómo minimizar los riesgos de transmisión de los agentes de las encefalopatías espongiiformes animales a través de los medicamentos humanos y veterinarios, así como a la correspondiente monografía de la *Farmacopea Europea*. Como justificante de cumplimiento podrán utilizarse los certificados de conformidad emitidos por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y Asistencia Sanitaria, con referencia a la correspondiente monografía de la *Farmacopea Europea*.

En caso necesario, deberán proporcionarse a las autoridades competentes muestras del material biológico de partida o de los reactivos utilizados en los métodos de ensayo, a fin de que puedan disponer la realización de los estudios necesarias de comprobación.

2.2. Materiales de partida de origen no biológico

La descripción se presentará en forma de monografía con los siguientes encabezamientos:

- el nombre del material de partida que cumpla los requisitos del punto 2 de la sección A irá acompañado por sus sinónimos comerciales o científicos,
- la descripción del material de partida, establecida de forma similar a la utilizada en las descripciones de la *Farmacopea Europea*,
- la función del material de partida,
- métodos de identificación,
- cualquier precaución que pueda ser necesaria durante el almacenamiento del material de partida y, en su caso, su período de validez.

D. PRUEBAS DE CONTROL EFECTUADAS DURANTE LA PRODUCCIÓN

1. El expediente incluirá detalles de las pruebas de control realizadas en productos intermedios para verificar la constancia del proceso de fabricación y del producto terminado.
2. Para las vacunas inactivadas o detoxificadas, se comprobarán durante cada ciclo de producción la inactivación o detoxificación lo antes posible una vez finalizadas y, en su caso, tras la neutralización, pero siempre antes de la siguiente fase de producción.

E. PRUEBAS DE CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO

En todas las pruebas deberán describirse de forma detallada las técnicas de análisis del producto terminado, de modo que sea posible la evaluación de calidad.

El expediente contendrá datos de las pruebas de control del producto terminado. Cuando haya monografías adecuadas, si se utilizan métodos de control y límites distintos de los mencionados en las monografías de la *Farmacopea Europea* o, en su defecto, de la farmacopea de un Estado miembro, deberá demostrarse que el producto terminado, si se sometiera a control con arreglo a estas monografías, cumpliría los requisitos de calidad establecidos en dicha farmacopea para la forma farmacéutica correspondiente. La solicitud de autorización de comercialización presentará una relación de estas pruebas, que se realizarán con muestras representativas de cada lote del producto terminado. Se indicará la frecuencia de las pruebas que no se realicen con cada lote. Se indicarán también las especificaciones en el momento de la aprobación.

Cuando exista, se utilizará material de referencia químico y biológico de la *Farmacopea Europea*. Si se utilizan otras preparaciones y normas de referencia, se identificarán y se describirán detalladamente.

1. Características generales del producto terminado

Los controles de las características generales se referirán, siempre que sea procedente, a la determinación de las masas medias y las desviaciones máximas, los estudios mecánicos, físicas o químicas, las características físicas como la densidad, el pH, la viscosidad, etc. El solicitante deberá definir las especificaciones de cada una de estas características con límites de aceptación apropiados.

2. Identificación de los principios activos

En caso necesario, se realizará una prueba específica de identificación.

3. Valoración cuantitativa o potencia del lote

El principio activo se cuantificará en cada lote para confirmar que cada lote contiene la potencia o la valoración cuantitativa apropiada que garantice su seguridad y su eficacia.

4. Identificación y determinación de los adyuvantes

En la medida en que se disponga de métodos de ensayo, deberá verificarse en el producto terminado la cantidad y la naturaleza del adyuvante y sus componentes.

5. Identificación y determinación de los excipientes

En la medida de lo necesario, el excipiente o excipientes serán objeto de, como mínimo, pruebas de identificación.

Los conservantes se presentarán obligatoriamente a una prueba de límite superior e inferior. Cualquier otro componente del excipiente que pueda producir una reacción adversa se presentará obligatoriamente a una prueba de límite superior.

6. Pruebas de seguridad

Aparte de los resultados de estudios presentados con arreglo a la parte 3 del presente título (estudios de seguridad), deberán indicarse datos de las pruebas de seguridad del lote. Estas pruebas consistirán preferentemente en estudios de sobredosis realizados en, al menos, una de las especies de destino más sensibles y siguiendo, al menos, la vía de administración recomendada que planteé el mayor riesgo. Podrá suprimirse la realización sistemática de la prueba de seguridad del lote, en aras del bienestar animal, si se ha fabricado un número suficiente de lotes consecutivos de producción que cumplen los requisitos de la prueba.

7. Pruebas de esterilidad y pureza

Deberán realizarse pruebas adecuadas para demostrar la ausencia de contaminación por agentes extraños u otras sustancias, según la naturaleza del medicamento veterinario inmunológico, el método y las condiciones de fabricación. Si con cada lote se realiza sistemáticamente un número menor de pruebas que las requeridas por la correspondiente monografía de la *Farmacopea Europea*, las pruebas que se lleven a cabo serán vitales para determinar el cumplimiento de los requisitos. Hay que demostrar que el medicamento veterinario inmunológico cumpliría los requisitos, si se sometiera al conjunto de las pruebas de la monografía.

8. Humedad residual

Cada lote de producto liofilizado se presentará a una prueba de determinación de la humedad residual.

9. Inactivación

Se realizará una prueba de las vacunas inactivadas para verificar la inactivación en su envase final, a menos que se haya llevado a cabo en las últimas fases del proceso.

F. CONSTANCIA ENTRE LOTES

Con el fin de garantizar que la calidad del medicamento es constante entre lotes y demostrar su conformidad con las especificaciones, se presentará un protocolo completo de tres lotes consecutivos, en el que figurarán los resultados de todas las pruebas realizadas durante la fabricación y con el producto terminado.

G. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Los datos y los documentos que acompañen una solicitud de autorización de comercialización de conformidad con el artículo 12, apartado 3, letras f) e i), se presentarán de conformidad con las siguientes prescripciones.

Se describirán los estudios realizados en apoyo del período de validez propuesto por el solicitante. Estos estudios serán siempre estudios en tiempo real; se llevarán a cabo en un número suficiente de lotes fabricados según el proceso de producción descrito y en productos almacenados en su envase final; incluirán estudios de estabilidad biológica y fisicoquímica.

En las conclusiones figurarán los resultados de los análisis y se justificará el período de validez propuesto en todas las condiciones propuestas de almacenamiento.

Cuando se trate de medicamentos que se administren con piensos, también se incluirá la información necesaria sobre el período de validez del producto en las diferentes fases de mezcla, cuando se mezcle con arreglo a las instrucciones de uso recomendadas.

Si un producto terminado tiene que ser reconstituido previamente a su administración, o se administra con el agua de bebida, se especificará el período de validez que se propone para el medicamento reconstituido según lo recomendado. Deberán presentarse datos que justifiquen el período de validez propuesto para el producto reconstituido.

Los datos de estabilidad de medicamentos combinados podrán utilizarse como datos preliminares de los productos derivados que contengan uno o más de los mismos componentes.

Se justificará el período de validez propuesto para el medicamento una vez abierto.

Deberá demostrarse la eficacia del sistema de conservación utilizado.

Para ello podrá ser suficiente la información sobre la eficacia de los conservantes en otros medicamentos veterinarios inmunológicos similares del mismo fabricante.

H. OTRA INFORMACIÓN

El expediente podrá contener información sobre la calidad del medicamento veterinario inmunológico que no haya quedado cubierta en las secciones previas.

PARTE 3: ESTUDIOS DE SEGURIDAD

A. INTRODUCCIÓN Y REQUISITOS GENERALES

Los estudios de seguridad mostrarán los riesgos potenciales que pueden derivarse del medicamento veterinario inmunológico en las condiciones propuestas de utilización en los animales: dichos riesgos deberán evaluarse en relación con los posibles efectos beneficiosos del producto.

Cuando los medicamentos veterinarios inmunológicos consistan en organismos vivos, especialmente los que puedan ser diseminados por los animales vacunados, deberá evaluarse el riesgo que supongan para los animales de la misma o de cualquier otra especie que pueda verse expuesta.

Los estudios de seguridad se realizarán en la especie de destino. La dosis que debe utilizarse será la cantidad del producto que debe recomendarse para el uso, y el lote utilizado para la prueba de seguridad se tomará de un lote o lotes producidos según el proceso de fabricación descrito en la parte 2 de la solicitud.

En el caso de un medicamento veterinario inmunológico que contenga un organismo vivo, la dosis que debe utilizarse en los estudios de laboratorio descritas en las secciones B.1 y B.2 será la cantidad del producto que contenga el título máximo. En caso necesario podrá ajustarse la concentración del antígeno para lograr la dosis requerida. Salvo debida justificación, la dosis que debe utilizarse para las vacunas inactivadas será la cantidad recomendada para el uso que tenga el máximo contenido de antígeno.

Los datos de seguridad se utilizarán para evaluar los riesgos que pueden derivarse de la exposición de las personas al medicamento veterinario, por ejemplo durante su administración al animal.

B. ESTUDIOS DE LABORATORIO

1. Seguridad de la administración de una sola dosis

El medicamento veterinario inmunológico se administrará a la dosis recomendada y por todas las vías de administración recomendadas a animales de cada especie y categoría en las que se prevea utilizarlo, incluyendo animales de la edad mínima de administración. Los animales se observarán y examinarán para detectar signos de reacciones generalizadas y locales. Cuando corresponda, estos estudios incluirán exámenes detallados microscópicos y macroscópicos del lugar de la inyección, realizados tras la muerte del animal. Se registrarán otros criterios objetivos, como la temperatura rectal y mediciones de la producción.

Los animales se observarán y examinarán hasta que ya no se puedan esperar más reacciones, pero en todos los casos el período de observación y examen durará al menos catorce días a partir de la administración.

Este estudio puede formar parte del estudio de administración repetida de una dosis establecido en el punto 3, o bien omitirse si el estudio de sobredosis establecido en el punto 2 no pone de manifiesto signos de reacción generalizada o local.

2. Seguridad de una sola administración de una sobredosis

Solamente los medicamentos veterinarios inmunológicos que contengan microorganismos vivos han de someterse a la prueba de la sobredosis.

Se administrará una sobredosis del medicamento veterinario inmunológico por cada vía recomendada de administración a animales de las categorías más sensibles de las especies de destino, a menos que esté justificado seleccionar la vía más sensible de varias similares. En el caso de los medicamentos veterinarios inmunológicos administrados por inyección, se elegirán las dosis y las vías de administración para tener en cuenta el volumen máximo que puede administrarse en cualquier punto único de inyección. Los animales se observarán y examinarán durante un período mínimo de catorce días a partir de la última administración, para detectar posibles signos de reacciones generalizadas y locales. Se registrarán otros criterios objetivos, como la temperatura rectal y mediciones de la producción.

Cuando corresponda, estos estudios incluirán exámenes detallados microscópicos y macroscópicos del lugar de la inyección, realizados tras la muerte del animal, si no se han hecho para el punto 1.

3. Seguridad de la administración repetida de una sola dosis

En el caso de los medicamentos veterinarios inmunológicos que deben administrarse más de una vez, como parte del sistema básico de vacunación, será preciso administrar repetidamente una sola dosis para poner de manifiesto los posibles efectos adversos inducidos por dicha administración. Estas pruebas se llevarán a cabo en las categorías más sensibles de las especies de destino (como determinadas razas o categorías de edad), utilizando cada vía de administración recomendada.

Los animales se observarán y examinarán durante un período mínimo de catorce días a partir de la última administración para detectar los posibles signos de reacciones generalizadas y locales. Se registrarán otros criterios objetivos, como la temperatura rectal y mediciones de la producción.

4. Examen de la función reproductora

Se tendrá en cuenta un examen de la función reproductora cuando haya datos que sugieran que el material de partida del que deriva el producto pueda ser un factor de riesgo. Se estudiará la función reproductora de machos y de hembras gestantes y no gestantes con la dosis recomendada y por la vía de administración más sensible. También se investigarán los posibles efectos adversos en la progenie, así como los efectos teratogénicos y abortivos.

Estos estudios podrán formar parte de los estudios de seguridad descritos en los puntos 1, 2 y 3 o de los estudios de campo previstos en la sección C.

5. Examen de la función inmunitaria

Cuando el medicamento veterinario inmunológico pueda afectar negativamente a la respuesta inmunitaria del animal vacunado o su progenie, deberán realizarse estudios adecuados de la función inmunitaria.

6. Requisitos especiales para las vacunas atenuadas

6.1. Transmisión de la cepa vacunal

Se investigará la transmisión de la cepa vacunal desde los animales de destino vacunados hacia los no vacunados, por la vía de administración recomendada que con más probabilidad pueda dar lugar a la transmisión. Además, podrá ser necesario investigar la transmisión a especies no destinatarias que puedan ser muy sensibles a la cepa de la vacuna atenuada.

6.2. Distribución en el animal vacunado

Se investigará la presencia del microorganismo en las heces, orina, leche, huevos y secreciones orales, nasales y de otro tipo, según proceda. Además, podrá ser necesario realizar estudios sobre la distribución de la cepa vacunal en el cuerpo, prestando especial atención a los lugares favoritos de replicación del microorganismo. En el caso de las vacunas atenuadas contra zoonosis, en el sentido de la Directiva 2003/99/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽¹⁾, destinadas a animales productores de alimentos, dichos estudios tendrán particularmente en cuenta la persistencia del microorganismo en el lugar de inyección.

6.3. Reversión a la virulencia de vacunas atenuadas

La reversión a la virulencia se investigará con la semilla primaria. Si no se dispone de semilla primaria en cantidad suficiente, se investigará con material procedente del pase menos atenuado utilizado para la producción. Se justificará el uso de otro pase. La vacunación inicial se realizará por la vía de administración recomendada que pueda producir con mayor probabilidad la reversión a la virulencia. Se llevarán a cabo pases seriados en cinco grupos de animales de la especie de destino, salvo que esté justificado hacer más pases o que el microorganismo desaparezca antes de los animales de experimentación. Si el microorganismo no se replica adecuadamente, se llevarán a cabo tantos pases como sea posible en la especie de destino.

6.4. Propiedades biológicas de la cepa vacunal

Puede ser necesario hacer otras pruebas para determinar con la mayor precisión posible las propiedades biológicas intrínsecas de la cepa vacunal (por ejemplo, el neurotropismo).

6.5. Recombinación o redistribución genómica de las cepas

Se discutirá la probabilidad de recombinación o redistribución genómica con cepas silvestres o de otro tipo.

7. Seguridad para el usuario

En esta sección se comentarán los efectos encontrados en las precedentes, que se relacionarán con el tipo y grado de exposición humana al medicamento con objeto de formular las correspondientes advertencias para el usuario y demás medidas de gestión del riesgo.

⁽¹⁾ DO L 325 de 12.12.2003, p. 31.

8. Estudio de los residuos

En el caso de medicamentos veterinarios inmunológicos, normalmente no será necesario realizar un estudio de residuos. Sin embargo, cuando se utilicen adyuvantes o conservantes en la fabricación de medicamentos veterinarios inmunológicos, habrá que considerar la posibilidad de que quede algún residuo en los alimentos. En caso necesario, habrá que investigar los efectos de tales residuos.

Se presentará una propuesta de tiempo de espera y se comentará su validez en relación con los estudios de residuos que se hayan realizado.

9. Interacciones

Si en el resumen de características del producto hay una declaración de compatibilidad con otros productos inmunitarios veterinarios, se investigará la seguridad de la asociación. Se describirán otras interacciones conocidas con medicamentos veterinarios.

C. ESTUDIOS DE CAMPO

Salvo casos debidamente justificados, los resultados de estudios de laboratorio deberán completarse con datos procedentes de estudios de campo, utilizando lotes según el proceso de fabricación descrito en la solicitud de autorización de comercialización. En los mismos estudios de campo pueden investigarse tanto la seguridad como la eficacia.

D. EVALUACIÓN DEL RIESGO MEDIOAMBIENTAL

Mediante la evaluación del riesgo medioambiental se trata de sopesar los posibles efectos nocivos para el medio ambiente del uso del medicamento e identificar cualquier medida preventiva que pueda ser necesaria para reducirlos.

Esta evaluación se realizará normalmente en dos fases. La primera fase de la evaluación se realizará en todos los casos. Los detalles de la evaluación se presentarán según las directrices establecidas. Se indicará la posible exposición del medio ambiente al medicamento y el riesgo asociado con tal exposición, teniendo especialmente en cuenta los puntos siguientes:

- las especies animales de destino y la utilización propuesta,
- el modo de administración y, en particular, el grado probable de incorporación directa del producto al ecosistema,
- la posibilidad de que el medicamento o sus principios activos pasen de los animales tratados al medio ambiente, y su persistencia en las excretas,
- la eliminación de medicamentos no utilizados u otros residuos.

En el caso de cepas de vacunas atenuadas posiblemente zoonóticas, se evaluará el riesgo para las personas.

Cuando las conclusiones de la primera fase apunten a una posible exposición medioambiental al medicamento, el solicitante pasará a la segunda fase e investigará el riesgo que el medicamento veterinario podría constituir medioambientalmente. Cuando sea necesario, se realizarán estudios complementarios sobre las repercusiones del medicamento (en el suelo, las aguas, el aire, los sistemas acuáticos o los organismos no de destinos).

E. EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS QUE CONTIENEN O CONSISTEN EN ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE

Cuando un medicamento veterinario contenga o consista en organismos modificados genéticamente, se adjuntarán también a la solicitud los documentos establecidos en el artículo 2 y en la parte C de la Directiva 2001/18/CE.

PARTE 4: ESTUDIOS DE EFICACIA

CAPÍTULO I

1. Principios generales

El objetivo de los estudios descritos en esta parte consiste en demostrar o confirmar la eficacia del medicamento veterinario inmunológico. Todas las declaraciones realizadas por el solicitante en relación con las propiedades, efectos y utilización del medicamento deberán estar plenamente justificadas por los resultados de estudios específicos incluidos en la solicitud de autorización de comercialización.

2. Realización de los estudios

Todos los estudios de eficacia se realizarán con arreglo a un protocolo pormenorizado que deberá consignarse por escrito antes de iniciar el estudio. Durante la elaboración de todo protocolo de estudio y a lo largo de la realización de este, se tendrá en cuenta en todo momento el bienestar de los animales de experimentación, aspecto que será objeto de supervisión veterinaria.

Se exigirán sistemáticamente procedimientos escritos preestablecidos referentes a la organización, realización, recopilación de datos, documentación y comprobación de los estudios de eficacia.

Salvo debida justificación, los estudios de campo se llevarán a cabo de conformidad con los principios establecidos de buenas prácticas clínicas.

Antes de empezar cualquier estudio de campo, será necesario obtener y acreditar documentalmente el consentimiento fundamentado del propietario de los animales que se vayan a utilizar en el ensayo. En particular, se informará por escrito al propietario de los animales acerca de las consecuencias de la participación en el ensayo por lo que se refiere al destino posterior de los animales tratados o a la obtención de productos alimenticios a partir de los mismos. En la documentación del estudio se incluirá una copia de dicha notificación, fechada y refrendada por el propietario del animal.

A menos que el estudio de campo se realice con enmascaramiento, las disposiciones de los artículos 55, 56 y 57 serán aplicables por analogía al etiquetado de las formulaciones que se vayan a utilizar en los estudios veterinarios de campo. En todos los casos, en el etiquetado deberá figurar de forma visible e indeleble la expresión "uso exclusivo en ensayos clínicos veterinarios".

CAPÍTULO II

A. Requisitos generales

1. La selección de los antígenos de las cepas vacunales deberá basarse en datos epizooticos.
2. Los estudios de eficacia realizados en el laboratorio serán estudios comparativos, con animales testigo no tratados, salvo que ello no sea posible por razones de bienestar animal y que la eficacia pueda demostrarse de otro modo.

En general, estos estudios deberán ir acompañados por estudios de campo con animales testigo no tratados.

Todos los estudios deberán describirse con el suficiente detalle para que puedan reproducirse en estudios comparativos realizados a instancia de las autoridades competentes. El investigador deberá demostrar la validez de todas las técnicas utilizadas.

Se indicarán todos los resultados obtenidos, tanto si son favorables como si no.

3. La eficacia de un medicamento veterinario inmunológico deberá demostrarse para cada categoría de especie de destino cuya vacunación se recomiende, utilizando cada una de las vías de administración recomendadas y siguiendo la posología propuesta. Deberá evaluarse adecuadamente la influencia que tienen sobre la eficacia de una vacuna los anticuerpos adquiridos pasivamente y los procedentes de la madre. Salvo debida justificación, el comienzo y la duración de la inmunidad se establecerán y confirmarán por datos procedentes de los estudios.
4. Deberá demostrarse la eficacia de cada uno de los componentes de los medicamentos veterinarios inmunológicos multivalentes o asociados. Si se recomienda administrar el medicamento en asociación con otro medicamento veterinario o al mismo tiempo, será necesario demostrar su compatibilidad.
5. Siempre que un medicamento forme parte de un programa de vacunación recomendado por el solicitante, deberá demostrarse el efecto de sensibilización o de recuerdo o la aportación del medicamento veterinario inmunológico a la eficacia del conjunto del programa.
6. La dosis que debe utilizarse será la cantidad del producto que debe recomendarse para el uso, y el lote utilizado para el estudio de eficacia se tomará de un lote o lotes producidos según el proceso de fabricación descrito en la parte 2 de la solicitud.
7. Si en el resumen de características del producto hay una declaración de compatibilidad con otros productos inmunitarios, se investigará la eficacia de la asociación. Se describirán otras interacciones conocidas con medicamentos veterinarios. Podrá permitirse un uso coincidente o simultáneo si lo justifican estudios apropiados.
8. Si se trata de medicamentos veterinarios inmunológicos de diagnóstico administrados a los animales, el solicitante deberá indicar cómo hay que interpretar las reacciones al producto.
9. Para las vacunas destinadas a diferenciar entre animales vacunados e infectados (vacunas marcadoras) cuya declaración de eficacia se basa en estudios de diagnóstico *in vitro*, se proporcionarán suficientes datos de dichas estudios para poder evaluar adecuadamente lo declarado sobre las propiedades marcadoras.

B. Estudios de laboratorio

1. En principio, la demostración de la eficacia deberá realizarse en condiciones de laboratorio perfectamente controladas mediante una prueba de provocación tras la administración del medicamento veterinario inmunológico al animal de destino en las condiciones de uso recomendadas. Siempre que sea posible, las condiciones en que se realiza la prueba de provocación reproducirán las condiciones naturales de la infección. Se dará información detallada de la cepa utilizada en la provocación y su pertinencia.

Salvo debida justificación, en vacunas atenuadas se utilizarán lotes que contengan la potencia o el valor cuantitativo mínimo. Salvo debida justificación, en otros productos se utilizarán lotes con el mínimo contenido antigénico.

2. Si es posible, se especificará y documentará el mecanismo inmunitario (humoral o mediado por células, inmunoglobulinas generales o locales) que se desencadena tras la administración del medicamento veterinario inmunológico a la especie de destino por la vía de administración recomendada.

C. Estudios de campo

1. Salvo debida justificación, los resultados de estudios de laboratorio se completarán con datos de estudios realizadas de campo con lotes representativos del proceso de fabricación descrito en la solicitud de autorización de comercialización. En los mismos estudios de campo pueden investigarse tanto la seguridad como la eficacia.
2. Si los estudios de laboratorio no pueden demostrar la eficacia, podrá aceptarse que únicamente se realicen estudios de campo.

PARTE 5: DATOS Y DOCUMENTOS

A. INTRODUCCIÓN

El expediente de los estudios de seguridad y eficacia contendrá una introducción para definir el tema e indicar los estudios que se han llevado a cabo de acuerdo con las partes 3 y 4, así como un resumen, con referencias detalladas a la bibliografía existente. El resumen incluirá una presentación objetiva de todos los resultados obtenidos, y llevará a una conclusión sobre la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario inmunológico. Deberá indicarse y justificarse la omisión de cualquiera de esas pruebas.

B. ESTUDIOS DE LABORATORIO

En cada estudio se hará constar lo siguiente:

- 1) un resumen;
- 2) la denominación del organismo que ha realizado los estudios;
- 3) un protocolo experimental detallado con una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados, datos como la especie, raza o linaje de los animales, categorías de animales, su procedencia, identificación y número, condiciones de alojamiento y alimentación (especificando, entre otros aspectos, si estaban libres de patógenos específicos o de anticuerpos específicos, o la naturaleza y cantidad de cualquier aditivo de los piensos), dosis, vía, plan y fechas de administración, descripción y justificación de los métodos estadísticos utilizados;
- 4) en caso de animales testigo, si han recibido un placebo o no han recibido tratamiento;
- 5) en el caso de los animales tratados, si procede, si han recibido el producto en estudio u otro medicamento autorizado en la Comunidad;
- 6) todas las observaciones generales e individuales y los resultados obtenidos (con medias y desviaciones estándar), tanto si son favorables como desfavorables. Se incluirá una descripción de los datos lo suficientemente detallada como para que puedan evaluarse críticamente con independencia de la interpretación del autor. Los datos brutos se presentarán en forma de cuadros. A modo de explicación e ilustración, los resultados podrán ir acompañados por reproducciones de registros, fotomicrografías, etc.;
- 7) la naturaleza, frecuencia y duración de las reacciones adversas observadas;
- 8) el número de animales retirados de los estudios antes de la terminación de estos y la causa de dicha retirada;
- 9) un análisis estadístico de los resultados, cuando lo exija el programa del estudio, y discrepancias entre los datos;
- 10) aparición y curso de cualquier enfermedad intercurrente;
- 11) todos los detalles relativos a los medicamentos veterinarios (distintos del producto en estudio) cuya administración haya sido necesaria durante el estudio;
- 12) una presentación objetiva de los resultados obtenidos que lleve a una conclusión sobre la seguridad y la eficacia del medicamento.

C. ESTUDIOS DE CAMPO

Los datos relativos a los estudios de campo serán lo suficientemente detallados como para que pueda hacerse un juicio objetivo. Incluirán los siguientes aspectos:

- 1) un resumen;
- 2) nombre, dirección, función y cualificación del investigador encargado;
- 3) lugar y fecha de administración, código de identificación que pueda relacionarse con el nombre y dirección del propietario de los animales;
- 4) datos del protocolo de ensayo, con una descripción de los métodos, instrumentos y materiales utilizados, con aspectos como la vía de administración, el programa de administración, la dosis, las categorías de animales, la duración de la observación, la respuesta serológica y otros estudios realizados con los animales tras la administración;
- 5) en caso de animales testigo, si han recibido un placebo o no han recibido tratamiento;
- 6) identificación de los animales tratados y de los animales testigo (colectiva o individual, según proceda), como especie, raza o linaje, edad, peso, sexo y estado fisiológico;
- 7) breve descripción del método de cría y alimentación, especificando la naturaleza y cantidad de cualquier aditivo de los piensos;
- 8) todos los datos relativos a las observaciones, producción de los animales y resultados (con medias y desviaciones estándar); se indicarán los datos individuales cuando los estudios y mediciones se hayan realizado individualmente;
- 9) todas las observaciones y resultados de los estudios, tanto si han sido favorables como desfavorables, con una declaración completa de las observaciones y resultados de los estudios objetivas de actividad requeridas para evaluar el medicamento; habrá que especificar las técnicas utilizadas y explicar la significación de cualquier variación en los resultados;
- 10) efectos en la producción de los animales;
- 11) el número de animales retirados de los estudios antes de la terminación de estos y la causa de dicha retirada;
- 12) la naturaleza, frecuencia y duración de las reacciones adversas observadas;
- 13) aparición y curso de cualquier enfermedad intercurrente;
- 14) todos los datos sobre otros medicamentos veterinarios (distintos del producto en estudio) que se hayan administrado bien previamente o bien simultáneamente al producto en estudio, o durante el período de observación; datos de las posibles interacciones observadas;
- 15) una presentación objetiva de los resultados obtenidos que lleve a una conclusión sobre la seguridad y la eficacia del medicamento.

PARTE 6: BIBLIOGRAFÍA

Se presentarán una relación detallada y copias de las citas bibliográficas incluidas en el resumen mencionado en la parte 1.

TÍTULO III

REQUISITOS RELATIVOS A SOLICITUDES ESPECÍFICAS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**1. Medicamentos veterinarios genéricos**

Las solicitudes basadas en el artículo 13 (medicamentos veterinarios genéricos) contendrán los datos mencionados en las partes 1 y 2 del título I del presente anexo, así como una evaluación del riesgo medioambiental y datos que demuestren que el medicamento tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia, junto con datos que demuestren la bioequivalencia con el medicamento de referencia. Si el medicamento veterinario de referencia es biológico, deberán cumplirse los requisitos de documentación indicados en la sección 2 para medicamentos veterinarios biológicos similares.

Los resúmenes exhaustivos y críticos de la seguridad y la eficacia de los medicamentos veterinarios genéricos se centrarán particularmente en los siguientes elementos:

- los motivos por los que se afirma la similitud esencial,
- un resumen de las impurezas presentes en lotes de los principios activos y en el producto terminado (y, cuando proceda, los productos de descomposición que se forman en almacenamiento) tal como se propone para su comercialización, junto con una evaluación de las impurezas,
- una evaluación de los estudios de bioequivalencia o la justificación de su omisión, con referencia a directrices establecidas,
- el solicitante presentará, en su caso, datos adicionales para demostrar la equivalencia de las propiedades de seguridad y eficacia de diversas sales, ésteres o derivados de un principio activo autorizado; esos datos deberán demostrar que no cambian las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas de la fracción terapéutica ni la toxicidad de modo que pudieran alterarse las características de seguridad o eficacia.

Cada afirmación que figure en el resumen de las características del producto sin conocerse o haberse deducido de las propiedades del medicamento o su categoría terapéutica deberá justificarse en los resúmenes clínicos o no clínicos apoyándose en datos bibliográficos o en estudios suplementarios.

Se dará la siguiente información adicional de los medicamentos veterinarios genéricos que vayan a administrarse por vía intramuscular, subcutánea o transdérmica:

- pruebas de la eliminación equivalente o diferente de los residuos del lugar de administración, que podrán consistir en estudios apropiados de eliminación de residuos,
- pruebas de la tolerancia por el animal de destino en el lugar de administración, que podrán consistir en estudios apropiados de tolerancia.

2. Medicamentos veterinarios biológicos similares

De conformidad con el artículo 13, apartado 4, cuando un medicamento veterinario biológico que sea similar a un medicamento veterinario biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamentos genéricos, la información que debe suministrarse no se limitará a las partes 1 y 2 (datos farmacológicos, químicos y biológicos), complementados con datos de bioequivalencia y biodisponibilidad. En estos casos se presentarán datos adicionales, en especial sobre la seguridad y la eficacia del medicamento:

- el tipo y la cantidad de datos suplementarios (datos toxicológicos, otros estudios de seguridad y estudios clínicos pertinentes) se determinará en cada caso de conformidad con las directrices científicas en la materia,
- dada la diversidad de medicamentos veterinarios biológicos, la autoridad competente determinará los estudios necesarios previstos en las partes 3 y 4, teniendo en cuenta las características específicas de cada medicamento veterinario biológico.

Los principios generales que deben aplicarse se recogerán en la directriz que publicará la Agencia, teniendo en cuenta las características del medicamento veterinario biológico en cuestión. Si el medicamento veterinario biológico de referencia tiene más de una indicación, se justificarán o, si es preciso, se demostrarán por separado para cada una de las indicaciones alegadas la eficacia y la seguridad del medicamento veterinario biológico presuntamente similar.

3. Uso veterinario bien establecido

Se aplicarán las siguientes normas específicas a los principios activos de medicamentos veterinarios que han tenido “un uso veterinario bien establecido” en el sentido del artículo 13 *bis* y presentan una eficacia reconocida y una seguridad aceptable.

El solicitante presentará las partes 1 y 2 tal como se especifica en el título I del presente anexo.

Para las partes 3 y 4, una bibliografía científica detallada abordará todos los aspectos de seguridad y eficacia.

Se aplicarán las siguientes normas específicas para demostrar el uso veterinario bien establecido:

3.1 Para declarar un uso veterinario bien establecido de componentes de medicamentos veterinarios se estudiarán los siguientes factores:

- a) el período durante el que se ha utilizado un principio activo;
- b) los aspectos cuantitativos del empleo del mismo;
- c) el grado de interés científico de su utilización (reflejado en la bibliografía científica);
- d) la coherencia de las evaluaciones científicas.

Pueden ser necesarios lapsos de tiempo diferentes para declarar un uso veterinario bien establecido de diversas sustancias. De todos modos, el lapso necesario para declarar que un componente de un medicamento tiene un uso veterinario bien establecido no podrá ser inferior a diez años, contados a partir de su primera utilización sistemática y documentada como medicamento veterinario en la Comunidad.

3.2 La documentación presentada por el solicitante cubrirá todos los aspectos de la evaluación de seguridad y eficacia del medicamento para la indicación propuesta en las especies de destino por la vía de administración y en las dosis propuestas. Incluirá o hará referencia a un estudio de la bibliografía al respecto, como estudios previos y posteriores a la comercialización y bibliografía científica relativa a la experiencia, en forma de estudios epidemiológicos, en particular comparativos. Deberán comunicarse todos los datos existentes, tanto favorables como desfavorables. Respecto a las disposiciones sobre uso veterinario bien establecido, es particularmente necesario aclarar que la referencia bibliográfica a otras fuentes (estudios posteriores a la comercialización, estudios epidemiológicos, etc.), y no solo los datos de estudios y estudios, podrá considerarse prueba válida de la seguridad y la eficacia de un medicamento si una solicitud explica y justifica satisfactoriamente la utilización de estas fuentes de información.

- 3.3 Se prestará especial atención a los datos que falten y se justificará por qué puede afirmarse la existencia de un nivel aceptable de seguridad o eficacia pese a la ausencia de determinados estudios.
- 3.4 Los resúmenes exhaustivos y críticos relativos a la seguridad y a la eficacia deben explicar la pertinencia de cualquier dato presentado referido a un producto distinto del que se pretende comercializar. Se deberá apreciar si el producto en estudio puede considerarse similar al producto cuya autorización de comercialización se ha solicitado, a pesar de las diferencias existentes.
- 3.5 La experiencia posterior a la comercialización de otros productos que contengan los mismos componentes es muy importante, y los solicitantes deberán insistir especialmente en este aspecto.

4. Combinaciones de medicamentos veterinarios

Para las solicitudes basadas en el artículo 13 *ter* se presentará un expediente de las combinaciones de medicamentos veterinarios que contendrá las partes 1, 2, 3 y 4. No será necesario presentar estudios sobre la seguridad y eficacia de cada principio activo. Sin embargo, se podrá incluir información sobre cada sustancia en la solicitud de una combinación fija. La presentación de datos sobre cada principio activo, junto con los estudios requeridos de seguridad para el usuario, los de eliminación de residuos y los estudios clínicos con la combinación fija de medicamentos, podrán considerarse justificación suficiente para omitir datos sobre dicha combinación, por razones de bienestar animal y para evitar estudios innecesarios con animales, a menos que se sospeche una interacción con riesgo de toxicidad añadida. Si procede, se facilitará información sobre los lugares de fabricación y la evaluación de la seguridad de los agentes extraños.

5. Solicitudes con consentimiento fundamentado

Las solicitudes basadas en el artículo 13 *quater* contendrán los datos mencionados en la parte 1 del título I del presente anexo, siempre que el titular de la autorización de comercialización del medicamento veterinario original haya dado al solicitante su consentimiento para que haga referencia al contenido de las partes 2, 3 y 4 del expediente de dicho medicamento. En este caso, no hay necesidad de presentar resúmenes exhaustivos y críticos de la calidad, la seguridad y la eficacia.

6. Documentación para solicitudes de autorización en circunstancias excepcionales

Podrá concederse una autorización de comercialización supeditada al requisito de que el solicitante presente procedimientos específicos, en particular con respecto a la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario, cuando, conforme a lo dispuesto en el artículo 26, apartado 3, de la presente Directiva, el solicitante pueda demostrar que no puede dar datos completos de la eficacia y la seguridad en condiciones normales de uso.

La determinación de requisitos esenciales para todas las solicitudes mencionadas en esta sección estará sujeta a directrices que publicará la Agencia.

7. Solicitudes mixtas de autorización de comercialización

Las solicitudes mixtas de autorización de comercialización son aquellas en las cuales las partes 3 o 4 del expediente constan de estudios de seguridad y eficacia realizados por el solicitante junto con referencias bibliográficas. Las demás partes se ajustan a la estructura descrita en la parte 1 del título I del presente anexo. La autoridad competente decidirá si acepta el formato propuesto por el solicitante considerando individualmente cada caso.

TÍTULO IV

REQUISITOS RELATIVOS A SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE DETERMINADOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS

En esta parte se establecen requisitos específicos para determinados medicamentos veterinarios relacionados con la naturaleza de los principios activos que contienen.

1. MEDICAMENTOS VETERINARIOS INMUNOLÓGICOS

A. ARCHIVO DE REFERENCIA DE ANTÍGENOS VACUNALES

No obstante lo dispuesto en el título II, parte 2, sección C, sobre principios activos, para medicamentos veterinarios inmunológicos particulares se introduce el concepto de “archivo de referencia de antígenos vacunales”.

A efectos del presente anexo, se entiende por “archivo de referencia de antígenos vacunales” una parte independiente del expediente de solicitud de autorización de comercialización de una vacuna, que contiene toda la información pertinente sobre la calidad de cada uno de los principios activos que forman parte de este medicamento veterinario. La parte independiente podrá ser común a una o varias vacunas monovalentes o combinadas que presente el mismo solicitante o titular de autorización de comercialización.

La Agencia publicará directrices científicas de presentación y evaluación de un archivo de referencia de antígenos vacunales. El procedimiento de presentación y evaluación de un archivo de referencia de antígenos vacunales se ajustará a la orientación publicada por la Comisión en las *Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea*, volumen 6B, Nota a los solicitantes.

B. EXPEDIENTE MULTICEPAS

No obstante lo dispuesto en el título II, parte 2, sección C, sobre principios activos, para determinados medicamentos veterinarios inmunológicos (fiebre aftosa, gripe aviar y fiebre catarral ovina) se introduce el concepto de presentación de un “expediente multicepas”.

Por “expediente multicepas” se entiende que un solo expediente contiene los datos pertinentes para una evaluación científica única y completa de las diversas opciones o combinaciones de cepas que permiten la autorización de vacunas contra virus antigénicamente variables.

La Agencia publicará directrices científicas de presentación y evaluación de un expediente multicepas. El procedimiento de presentación y evaluación de un expediente multicepas se ajustará a la orientación publicada por la Comisión en las *Normas aplicables a los medicamentos en la Unión Europea*, volumen 6B, Nota a los solicitantes.

2. MEDICAMENTOS VETERINARIOS HOMEOPÁTICOS

En esta sección se establecen disposiciones específicas sobre la aplicación del título I, partes 2 y 3, a los medicamentos veterinarios homeopáticos según se definen en el artículo 1, apartado 8.

Parte 2

Lo dispuesto en la parte 2 se aplicará a los documentos presentados de conformidad con el artículo 18 en el registro simplificado de medicamentos veterinarios homeopáticos mencionado en el artículo 17, apartado 1, así como a los documentos para la autorización de otros medicamentos veterinarios homeopáticos a los que hace referencia el artículo 19, apartado 1, con las modificaciones que se exponen a continuación.

a) Terminología

La denominación latina de la cepa homeopática descrita en el expediente de solicitud de autorización de comercialización deberá ser acorde con la denominación latina de la *Farmacopea Europea* o, en su ausencia, con la de una farmacopea oficial de un Estado miembro. Se indicarán, en su caso, los nombres tradicionales en cada Estado Miembro.

b) Control de los materiales de partida

Los datos y documentos sobre todos los materiales de partida utilizados (desde las materias primas, pasando por los productos intermedios, hasta la dilución final que haya de incorporarse al medicamento homeopático final) que se adjunten a la solicitud se completarán con datos adicionales sobre la cepa homeopática.

Los requisitos generales de calidad se aplicarán a todos los materiales de partida y materias primas, así como a los pasos intermedios del proceso de fabricación, hasta la dilución final que haya de incorporarse al medicamento homeopático final. Cuando haya un componente tóxico, su presencia en la dilución final debe controlarse si es posible. No obstante, cuando esto no sea posible por lo elevado de la dilución, el componente tóxico deberá controlarse en una fase previa. Se describirá pormenorizadamente cada paso del proceso de fabricación, desde los materiales de partida hasta la dilución final que haya de incorporarse al producto terminado.

Cuando se realicen diluciones, estos pasos de dilución se harán de acuerdo con los métodos de fabricación homeopática establecidos en la correspondiente monografía de la *Farmacopea Europea* o, en su defecto, de una farmacopea oficial de un Estado miembro.

c) *Pruebas de control del producto terminado*

Los requisitos generales de calidad se aplicarán a los medicamentos veterinarios homeopáticos finales. Cualquier excepción habrá de ser debidamente justificada por el solicitante.

Se efectuará la identificación y determinación cuantitativa de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico. En caso de que pueda justificarse que no es posible la identificación o el ensayo de todos los componentes pertinentes desde un punto de vista toxicológico (por ejemplo, dada su dilución en el producto terminado), la calidad deberá demostrarse mediante la validación completa del proceso de fabricación y dilución.

d) *Estudios de estabilidad*

Tendrá que demostrarse la estabilidad del producto terminado. Los datos de estabilidad de las cepas homeopáticas son generalmente transferibles a las diluciones o potenciaciones de las mismas. Si no es posible la identificación o determinación cuantitativa del principio activo dado el grado de dilución, podrán considerarse los datos de estabilidad de la forma farmacéutica.

Parte 3

Lo dispuesto en la parte 3 se aplicará al registro simplificado de medicamentos veterinarios homeopáticos mencionado en el artículo 17, apartado 1, de la presente Directiva, con la siguiente especificación, sin perjuicio de lo dispuesto en el Reglamento (CEE) nº 2377/90 para sustancias incluidas en las cepas homeopáticas que vayan a administrarse a especies animales destinadas a la producción de alimentos.

Se justificará la ausencia de cualquier dato, como, por ejemplo, cómo se demuestra un grado aceptable de seguridad pese a la ausencia de determinados estudios.».

DIRECTIVA 2009/53/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO**de 18 de junio de 2009****por la que se modifican la Directiva 2001/82/CE y la Directiva 2001/83/CE, en lo relativo a las variaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos****(Texto pertinente a efectos del EEE)**

EL PARLAMENTO EUROPEO Y EL CONSEJO DE LA UNIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea y, en particular, su artículo 95,

Vista la propuesta de la Comisión,

Visto el dictamen del Comité Económico y Social Europeo ⁽¹⁾,

De conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 251 del Tratado ⁽²⁾,

Considerando lo siguiente:

(1) En la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios ⁽³⁾, la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano ⁽⁴⁾, y el Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos ⁽⁵⁾, se establecen normas armonizadas para la autorización, el control y la farmacovigilancia de los medicamentos en la Comunidad.

(2) En virtud de estas normas, se pueden conceder autorizaciones de comercialización con arreglo a procedimientos comunitarios armonizados. Los términos de estas autorizaciones de comercialización pueden sufrir cambios posteriores, si, por ejemplo, cambia el proceso de producción o la dirección del fabricante.

(3) El artículo 39 de la Directiva 2001/82/CE y el artículo 35 de la Directiva 2001/83/CE otorgan a la Comisión la facultad de adoptar un reglamento de aplicación relativo a las variaciones introducidas posteriormente en las autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo a las disposiciones del título III, capítulo 4, de la Directiva

2001/82/CE y el título III, capítulo 4, de la Directiva 2001/83/CE respectivamente. Para ello, la Comisión adoptó el Reglamento (CE) n° 1084/2003, de 3 de junio de 2003, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro ⁽⁶⁾.

(4) Sin embargo, la mayoría de los medicamentos para uso humano y los medicamentos veterinarios comercializados actualmente han sido autorizados con arreglo a procedimientos exclusivamente nacionales y, por tanto, no están incluidos en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) n° 1084/2003. Las variaciones en las autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo a procedimientos exclusivamente nacionales están sujetas, por tanto, a la normativa nacional.

(5) En consecuencia, aunque la concesión de todas las autorizaciones de comercialización de medicamentos se rige por normas armonizadas en la Comunidad, este no es el caso por lo que se refiere a las variaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización.

(6) Por motivos de salud pública y coherencia jurídica, y a fin de reducir la carga administrativa y aumentar la previsibilidad para los agentes económicos, las variaciones introducidas en las autorizaciones de comercialización de cualquier tipo deben estar sujetas a normas armonizadas.

(7) Las disposiciones relativas a las variaciones aprobadas por la Comisión deben prestar una atención especial a la simplificación de los procedimientos administrativos. Para ello, al aprobar estas disposiciones, la Comisión debe prever la posibilidad de presentar una solicitud única para una o varias modificaciones idénticas aportadas a los términos de varias autorizaciones de comercialización.

(8) De conformidad con el punto 34 del Acuerdo Interinstitucional «Legislar mejor» ⁽⁷⁾, se alienta a los Estados miembros a establecer, en su propio interés y en el de la Comunidad, sus propios cuadros, que muestren, en la medida de lo posible, la concordancia entre las directivas y las medidas de transposición, y a hacerlos públicos.

⁽¹⁾ DO C 27 de 3.2.2009, p. 39.

⁽²⁾ Dictamen del Parlamento Europeo de 22 de octubre de 2008 (no publicado aún en el Diario Oficial) y Decisión del Consejo de 28 de mayo de 2009.

⁽³⁾ DO L 311 de 28.11.2001, p. 1.

⁽⁴⁾ DO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

⁽⁵⁾ DO L 136 de 30.4.2004, p. 1.

⁽⁹⁾ Procede, por tanto, modificar la Directiva 2001/82/CE y la Directiva 2001/83/CE en consecuencia.

⁽⁶⁾ DO L 159 de 27.6.2003, p. 1.

⁽⁷⁾ DO C 321 de 31.12.2003, p. 1.

HAN ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

Artículo 1

Modificaciones de la Directiva 2001/82/CE

La Directiva 2001/82/CE se modifica como sigue:

1) Se inserta el artículo siguiente:

«Artículo 27 ter

La Comisión adoptará las disposiciones adecuadas para el examen de las variaciones introducidas en los términos de las autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo a la presente Directiva.

La Comisión adoptará dichas disposiciones por medio de un reglamento de aplicación. Estas medidas, destinadas a modificar elementos no esenciales de la presente Directiva, completándola, se adoptarán con arreglo al procedimiento de reglamentación con control contemplado en el artículo 89, apartado 2 bis.»

2) En el artículo 39, apartado 1, se suprimen los párrafos segundo y tercero.

Artículo 2

Modificaciones de la Directiva 2001/83/CE

La Directiva 2001/83/CE se modifica como sigue:

1) Se inserta el artículo siguiente:

«Artículo 23 ter

1. La Comisión adoptará las disposiciones adecuadas para el examen de las variaciones introducidas en los términos de las autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo a la presente Directiva.

2. La Comisión adoptará las disposiciones a que se refiere el apartado 1 por medio de un reglamento de aplicación. Esta medida, destinada a modificar elementos no esenciales de la presente Directiva, completándola, se adoptará con arreglo al procedimiento de reglamentación con control contemplado en el artículo 121, apartado 2 bis.

3. Al aprobar las disposiciones a que se refiere el apartado 1, la Comisión procurará que sea posible presentar una solicitud única para una o varias modificaciones idénticas aportadas a los términos de varias autorizaciones de comercialización.

4. Un Estado miembro podrá continuar aplicando las disposiciones nacionales relativas a las variaciones vigentes en el momento de la entrada en vigor del reglamento de aplicación a las autorizaciones de comercialización concedidas antes del 1 de enero de 1998 en relación con los me-

dicamentos autorizados únicamente en dicho Estado miembro. En caso de que a un medicamento al que se le apliquen las disposiciones nacionales de conformidad con el presente artículo se le conceda posteriormente una autorización de comercialización en otro Estado miembro, el reglamento de aplicación se aplicará a dicho medicamento a partir de dicha fecha.

5. En caso de que un Estado miembro decida continuar aplicando las disposiciones nacionales de conformidad con el apartado 4, informará de ello a la Comisión. En caso de que dicha información no se transmita antes del 20 de enero de 2011, se aplicará el reglamento de aplicación.»

2) En el artículo 35, apartado 1, se suprimen los párrafos segundo y tercero.

Artículo 3

Transposición

1. Los Estados miembros pondrán en vigor las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para dar cumplimiento a lo establecido en la presente Directiva antes del 20 de enero de 2011. Comunicarán inmediatamente a la Comisión el texto de dichas disposiciones.

Cuando los Estados miembros adopten dichas disposiciones, estas incluirán una referencia a la presente Directiva o irán acompañadas de dicha referencia en su publicación oficial. Los Estados miembros establecerán las modalidades de la mencionada referencia.

2. Los Estados miembros comunicarán a la Comisión el texto de las principales disposiciones de Derecho interno que adopten en el ámbito regulado por la presente Directiva.

Artículo 4

Entrada en vigor

La presente Directiva entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Artículo 5

Destinatarios

Los destinatarios de la presente Directiva son los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 18 de junio de 2009.

Por el Parlamento Europeo
El Presidente
H.-G. PÖTTERING

Por el Consejo
El Presidente
Š. FÜLE