

REAL DECRETO 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.

La normativa actual en materia de medicamentos veterinarios ha contribuido a que en el mercado se encuentren medicamentos con probadas garantías de calidad, seguridad y eficacia. No obstante, a la luz de la experiencia adquirida, la Unión Europea ha considerado necesario adoptar nuevas medidas para favorecer el funcionamiento del mercado interior, sin olvidar en ningún momento la consecución de la protección de la salud humana, salud animal, protección del medio ambiente frente a los posibles daños causados por el uso de los medicamentos veterinarios, y el aseguramiento del bienestar animal, para lo cual se avanza en la incorporación de criterios y procedimientos armonizados para la evaluación y autorización de medicamentos y se profundiza en medidas orientadas a la evaluación continuada de la seguridad de los mismos.

En el ámbito de los medicamentos veterinarios tiene especial relevancia que el tiempo de espera sea suficiente para eliminar los peligros que los residuos presenten para la salud, según lo dispuesto en el Reglamento (CEE) número 2377/1990 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.

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, recoge estos criterios y procedimientos, siendo el instrumento por el que se transponen, en gran parte, las últimas disposiciones comunitarias sobre los medicamentos. Se debe tener en cuenta que los medicamentos veterinarios son un elemento clave en el mantenimiento de la ganadería en un estado sanitario adecuado para el desarrollo de la misma, en el marco de la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal, para lo que es imprescindible que los medicamentos veterinarios disponibles cumplan con los requisitos y garantías de calidad, seguridad y eficacia.

Las últimas disposiciones comunitarias son la Directiva 2004/28/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, que modifica 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, que armoniza y recopila en un solo texto la normativa comunitaria sobre medicamentos veterinarios, y la Directiva 2006/130/CE de la Comisión, de 11 de diciembre, por la que se aplica la Directiva 2001/82/CE en cuanto al establecimiento de criterios de excepción respecto al requisito de

prescripción veterinaria para determinados medicamentos veterinarios destinados a animales productores de alimentos.

La transposición de la Directiva 2001/82/CE, modificada por la Directiva 2004/28/CE en lo que se refiere al ámbito de aplicación de este real decreto, implica la derogación, entre otras normas, de gran parte del Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios. La modificación afecta a una gran cantidad de preceptos, por lo que se hace necesaria la elaboración de una nueva disposición que integre la norma originaria y sus modificaciones.

Este real decreto transpone, casi en su totalidad, las anteriormente citadas directivas comunitarias.

Los aspectos fundamentales de la Directiva 2001/82/CE, modificada por la Directiva 2004/28/CE objeto de transposición en este real decreto, se refieren a la necesidad de mejorar el funcionamiento de los procedimientos de autorización de medicamentos veterinarios, por lo que se ha revisado el procedimiento de autorización nacional y especialmente el de reconocimiento mutuo, con el fin de reforzar la posibilidad de cooperación entre Estados miembros. Asimismo y con el mismo fin, se crea un nuevo procedimiento de autorización comunitario denominado descentralizado y se establecen garantías de confidencialidad en la evaluación, transparencia y publicidad de las resoluciones.

La necesidad de garantizar un adecuado seguimiento de los efectos terapéuticos y del perfil de seguridad de cada nuevo medicamento, hace que la autorización de comercialización deba renovarse cinco años después de concedida. Una vez ratificada esa autorización, el período de validez debe ser, normalmente, ilimitado, sin perjuicio de la continuada evaluación de los riesgos a través de sistemas adecuados de farmacovigilancia y de estudios de utilización de medicamentos en condiciones reales de uso.

Por otra parte, el marco legislativo europeo prevé la posibilidad de que un medicamento autorizado no sea comercializado, estableciendo que toda autorización que no haga efectiva la comercialización del medicamento durante tres años consecutivos pierda la validez. No obstante, deben establecerse excepciones a esta norma cuando estén justificadas por razones de salud pública, sanidad animal, interés general u otras circunstancias excepcionales que sean consideradas como tales por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Con el fin de aplicar los mismos criterios en la tipificación de las modificaciones de la autorización de comercialización de los procedimientos comunitarios a las modificaciones

de las autorizaciones de comercialización nacionales, se adopta el Reglamento (CE) número 1084/2003 de la Comisión, 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.

Otro aspecto fundamental del medicamento veterinario es su identificación y la información que ha de constar en el etiquetado y en el prospecto del mismo, como garantía de su correcto empleo, promoviendo la seguridad y la eficacia en su utilización. La citada Directiva 2001/82/CE modificada por la Directiva 2004/28/CE, en cuanto a etiquetado y prospecto persigue definir normas comunes en la materia, dejando un amplio margen de disponibilidad a las legislaciones nacionales, sobre todo en lo relacionado con las garantías de autenticidad y correcta identificación, para garantizar un elevado nivel de protección de los usuarios y permitir el uso correcto de los medicamentos a partir de una información completa y comprensible.

Las materias reguladas en este real decreto transponen gran parte de la Directiva 2001/82/CE, modificada por la Directiva 2004/28/CE, si bien los títulos IV, VI y parcialmente los títulos VIII y X, no han sido objeto de esta transposición por quedar fuera del ámbito de aplicación de esta norma la fabricación, importación, posesión, distribución y dispensación de los medicamentos veterinarios.

En la Ley 29/2006, de 26 de julio, se crea el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios. En este real decreto se establecen las obligaciones de cada uno de los agentes implicados en esta estructura cuyo objetivo es proporcionar de forma continuada la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos veterinarios. Se posibilita así la adopción de las medidas oportunas con el fin de asegurar que los medicamentos disponibles en el mercado presenten una relación beneficio-riesgo favorable para los animales y usuarios en las condiciones de uso autorizado. Se crea el Comité Técnico de Farmacovigilancia veterinaria como órgano de coordinación en materia de farmacovigilancia. Finalmente, la Comisión Europea ha elaborado y publicado las directrices contenidas en el Volumen 9A de las normas sobre medicamentos en la Unión Europea que serán de aplicación para el ejercicio de la farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios, así como sus sucesivas actualizaciones.

Como anexo I se incluye la estructura y contenido del expediente de registro, es decir, todos requisitos administrativos y técnicos que deben acompañar a la solicitud de autorización de comercialización.

En los anexos II y III se establece el contenido de la ficha técnica y del prospecto y etiquetado, respectivamente.

Este real decreto se adopta en desarrollo de la Ley 29/2006, de 26 de julio, y tiene carácter de legislación de productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16.<sup>a</sup> de la Constitución Española, garantizando, en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, el respeto a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su normativa de desarrollo.

En la elaboración de esta disposición han sido oídos los sectores afectados y consultadas las comunidades autónomas.

En su virtud, a propuesta de los Ministros de Sanidad y Consumo y de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, con la aprobación previa de la Ministra de Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 18 de julio de 2008,

**DISPONGO :**

## **CAPÍTULO I**

### **Disposiciones generales**

#### **Artículo 1. Objeto.**

Este real decreto tiene por objeto regular los medicamentos de uso veterinario fabricados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial y, en particular:

- a) Los requisitos de la solicitud para la autorización de comercialización.
- b) Los procedimientos de autorización, suspensión y revocación de la autorización, así como de las modificaciones de las condiciones de autorización.
- c) La ficha técnica, el etiquetado y el prospecto.
- d) Las condiciones particulares para determinadas clases de medicamentos.
- e) Las obligaciones del titular.
- f) Los procedimientos comunitarios.
- g) La farmacovigilancia.

h) La inscripción en el registro de medicamentos, incluidos los medicamentos especiales regulados en el capítulo IV.

## Artículo 2. Definiciones.

1. A los efectos de este real decreto se entenderá por:

a) Medicamento veterinario o de uso veterinario: toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades animales, o que pueda administrarse al animal con el fin de restablecer, corregir o modificar sus funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico clínico veterinario.

b) Principio activo: toda materia, cualquiera que sea su origen -humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo-, a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento.

c) Excipiente: aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad.

d) Materia prima: toda sustancia -activa o inactiva- empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso.

e) Forma galénica o forma farmacéutica: la disposición a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en la que el producto farmacéutico es presentado por el fabricante y la forma en la que es administrada.

f) Premezcla para piensos medicamentosos: todo medicamento veterinario preparado de antemano con vistas a la fabricación ulterior de piensos medicamentosos.

g) Piensos medicamentosos: toda mezcla de premezcla medicamentosa y de piensos preparada previamente a su comercialización como tal pienso medicamentoso y destinada a ser administrada a los animales sin transformación, en razón de las propiedades curativas, preventivas o de otras propiedades del medicamento mencionadas en la letra a).

h) Medicamento veterinario inmunológico: un medicamento veterinario administrado a los animales con objeto de inducir una inmunidad activa o pasiva, o de diagnosticar el estado de inmunidad.

i) 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 este real decreto, 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) número 2377/1990 del Consejo, de 26 de junio de 1990, por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de los límites máximos de residuos de los medicamentos veterinarios en alimentos de origen animal.

j) Denominación común: la Denominación Oficial Española (DOE) atribuida a cada principio activo por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en su defecto, la Denominación Común Internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud o, en su defecto, la denominación común usual.

La Denominación Oficial Española deberá ser igual, o lo más aproximada posible, salvadas las necesidades lingüísticas, a la Denominación Común Internacional fijada por la Organización Mundial de la Salud.

k) Dosificación/concentración: el contenido de principios activos expresado en cantidad por unidad de toma, de volumen o de peso en función de la presentación.

l) Acondicionamiento primario: el envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento.

m) Embalaje exterior: el embalaje en que se coloca el acondicionamiento primario.

n) Etiquetado: la información que figura en el embalaje exterior o en el acondicionamiento primario.

ñ) Ficha técnica o resumen de características del producto: documento dirigido a los profesionales sanitarios, acordado entre la autoridad competente y el titular de la autorización de comercialización del medicamento, que contiene la información necesaria sobre como utilizar el medicamento de forma segura y eficaz, y las condiciones de seguridad para las que el medicamento veterinario ha sido autorizado.

o) Prospecto: la información escrita dirigida al usuario, que acompaña al medicamento.

p) Presentación: cada una de las combinaciones en las que el medicamento es dispuesto para su utilización incluyendo composición, forma farmacéutica, dosis y formato.

q) Formato: número de unidades contenidas en el envase y/o el contenido del mismo.

r) 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 tratamiento de enfermedades, o para restablecer, corregir o modificar funciones fisiológicas.

s) Reacción adversa en personas: cualquier reacción que sea nociva e involuntaria y que tenga lugar en un ser humano tras la exposición a un medicamento veterinario.

t) 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.

u) Reacción adversa inesperada: cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con el resumen de las características del producto.

v) Informe periódico de seguridad: el informe periódico que contiene los registros a que se refiere el artículo 66.g).

x) Estudio de supervisión posterior a la comercialización: un estudio farmacopizootiológico o un ensayo clínico efectuado de conformidad con los términos de la autorización y realizado con el propósito de identificar o investigar un peligro para la seguridad relativo a un medicamento veterinario autorizado.

y) Uso no contemplado: El uso de un medicamento veterinario que no se ajusta a la ficha técnica del producto, incluidos el uso incorrecto y el abuso grave del producto.

z) Medicamento homeopático veterinario: el obtenido a partir de sustancias denominadas cepas homeopáticas, con arreglo a un procedimiento de fabricación homeopático descrito en la Farmacopea Europea, o en la Real Farmacopea Española o, en su defecto, en una farmacopea utilizada de forma oficial en un país de la Unión Europea. Un medicamento homeopático veterinario podrá contener varios principios activos.

2. Asimismo, se entenderá por:

a) Gases medicinales: es el gas o mezcla de gases destinado a entrar en contacto directo con el organismo animal y que, actuando principalmente por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, se presente dotado de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias. Se consideran gases medicinales los utilizados en terapia de inhalación, anestesia, diagnóstico «in vivo» o para conservar y transportar órganos, tejidos y células destinados al trasplante, siempre que estén en contacto con ellos.

Se entenderá por gases medicinales licuados, el oxígeno líquido, nitrógeno líquido y protóxido de nitrógeno líquido, así como cualquier otro que con similares características y utilización pueda fabricarse en el futuro.

b) Titular de la autorización de comercialización: es la persona física o jurídica responsable de la comercialización del medicamento para el que ha obtenido la preceptiva autorización de comercialización. A tal efecto se inscribirá en el registro de titulares de autorización de comercialización.

c) Representante del titular de la autorización de comercialización: la persona física o jurídica, normalmente conocida como representante local, designada por el titular de la autorización de comercialización para representarle en España.

d) Riesgos relacionados con el uso del medicamento:

1.º Cualquier riesgo relativo a la calidad, seguridad y eficacia del medicamento veterinario por lo que respecta a la salud humana y la sanidad animal.

2.º Cualquier riesgo de efectos no deseados en el medio ambiente.

e) Relación beneficio-riesgo: una evaluación de los efectos terapéuticos positivos del medicamento veterinario en relación con los riesgos arriba descritos.

f) Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios: el sistema que tiene por objeto la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos veterinarios, así como el seguimiento de los posibles efectos adversos de éstos en los animales, las personas o el medio ambiente, así como su presunta falta de eficacia y la detección de tiempos de espera inadecuados.

g) Abuso de un medicamento: el uso excesivo intencionado, persistente o esporádico de un medicamento veterinario que se ve acompañado de efectos nocivos físicos o de comportamiento.

h) Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Veterinaria: conjunto de normas o recomendaciones destinadas a garantizar la autenticidad y la calidad de los datos recogidos en farmacovigilancia veterinaria, que permitan evaluar en cada momento los riesgos atribuibles al medicamento veterinario, la confidencialidad de las informaciones relativas a la identidad de las personas que hayan sufrido o notificado las reacciones adversas, así como la identidad de las personas implicadas en las supuestas reacciones adversas, y el uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales de alerta.

i) Extensión de línea: la segunda y sucesivas solicitudes de autorización e inscripción en el registro de otras formas farmacéuticas, vías de administración y dosis de un medicamento ya autorizado, así como aquellas modificaciones que requieran la presentación de una nueva solicitud de autorización, de acuerdo con la norma europea que regula las modificaciones de autorización de medicamentos otorgadas por la autoridad competente de un Estado miembro. Así mismo, la ampliación de una autorización de comercialización a nuevas especies de destino.

j) Medicamento veterinario genérico: el medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad.

### Artículo 3. Ámbito de aplicación.

1. Este real decreto es de aplicación a los medicamentos veterinarios, incluidas las premezclas medicamentosas, fabricados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial.

2. Este real decreto no es de aplicación en lo referido a las solicitudes, evaluación y autorización para los medicamentos relacionados en el anexo I del Reglamento (CE) número 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 supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. No obstante, sí será de aplicación en cuanto a la obligación de comunicación de puesta en el mercado e inclusión de oficio en el Registro de medicamentos.

3. Quedan fuera del ámbito de aplicación de este real decreto:

a) los piensos medicamentosos, regulados en el Real Decreto 157/1995, de 3 de febrero, por el que se establecen las condiciones de preparación, de puesta en el mercado y de utilización

de los piensos medicamentosos, que sólo podrán prepararse a partir de premezclas medicamentosas que hayan recibido una autorización de comercialización conforme a este real decreto;

b) los medicamentos veterinarios a base de isótopos radiactivos;

c) los aditivos regulados por el Reglamento (CE) número 1831/2003 del Parlamento Europeo y el Consejo, de 22 de septiembre de 2003, sobre los aditivos en la alimentación animal;

d) los medicamentos de uso veterinario destinados a pruebas de investigación y desarrollo clínico, que se registrarán por su normativa específica;

e) los medicamentos preparados en farmacia de acuerdo con una prescripción veterinaria destinada a un animal determinado o a un grupo reducido de animales, denominados fórmulas magistrales;

f) los medicamentos preparados en farmacia de acuerdo con las indicaciones de una farmacopea y destinados a ser entregados directamente al usuario final, denominados preparados oficinales;

g) las autovacunas.

#### Artículo 4. Carácter de la autorización de comercialización.

1. Ningún medicamento veterinario fabricado industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial, podrá ser puesto en el mercado sin la previa autorización de comercialización otorgada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o por la Comisión Europea e inscripción en el Registro de medicamentos, de acuerdo con los procedimientos establecidos para cada caso.

Toda modificación, transmisión, suspensión o revocación de la autorización de comercialización de un medicamento veterinario deberá ser autorizada y constar en el Registro de medicamentos que, a estos efectos, tendrá, del mismo modo que la inscripción, carácter constitutivo, salvo en el caso de los medicamentos autorizados por la Comisión Europea.

2. Cuando un medicamento veterinario haya obtenido una autorización de comercialización inicial, toda dosificación/concentración, forma farmacéutica, vía de administración y presentaciones adicionales, así como cualesquiera modificaciones y ampliaciones que se introduzcan deberán también obtener una autorización. Todas estas autorizaciones de

comercialización se considerarán pertenecientes a la misma autorización global de comercialización, en particular, a los efectos de protección de datos, así como para las modificaciones posteriores de la autorización que afecten a todo un conjunto de medicamentos de un mismo titular conteniendo el mismo principio activo.

## CAPÍTULO II

### Autorización de medicamentos

#### Sección 1.ª Solicitudes

##### Artículo 5. Requisitos del solicitante de una autorización de comercialización.

El solicitante de la autorización de comercialización de un medicamento veterinario ha de estar establecido en la Unión Europea. El solicitante podrá designar un representante legal con el que se entenderán las actuaciones derivadas de la tramitación de la solicitud de autorización del medicamento o de sus posteriores modificaciones. Asimismo, el solicitante podrá indicar en la solicitud, el titular de la autorización de comercialización propuesto para España.

##### Artículo 6. Solicitud de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.

1. Las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos veterinarios se presentarán en cualquiera de los lugares previstos en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, dirigidas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Asimismo y conforme a lo previsto en el artículo 38.9 de la mencionada ley, las solicitudes podrán presentarse por medios telemáticos.

2. El modelo de solicitud habrá de ajustarse al que en cada momento establezca la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo a los modelos normalizados aprobados por la Comisión Europea.

3. La documentación se presentará, al menos, en castellano. No obstante lo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá establecer que una o varias partes de la documentación científico-técnica puedan presentarse en otro idioma.

4. Las solicitudes de autorización de medicamentos habrán de ir acompañadas del documento acreditativo del pago de la tasa correspondiente de las previstas en el artículo 111 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

5. La solicitud, cuyo modelo podrá ser obtenido a través de la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, deberá comprender al menos los datos y documentos que a continuación se relacionan. El expediente se presentará en formato normalizado de acuerdo con lo establecido en el anexo I:

a) nombre o razón social y domicilio o sede social del solicitante y, en su caso, del fabricante o fabricantes, así como las instalaciones donde se fabrique;

b) nombre del medicamento veterinario;

c) composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento veterinario, incluyendo la de su denominación común internacional (DCI) recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y su equivalente con la denominación oficial española (DOE), cuando las tengan, o la mención de la denominación química pertinente en ausencia de las anteriores;

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 período de validez;

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 animales productoras de alimentos;

i) descripción de los métodos de control utilizados por el fabricante;

j) resultados de las pruebas:

1.º Farmacéuticas (físico-químicas, biológicas o microbiológicas).

2.º De inocuidad y estudio de residuos.

3.º Preclínicas y clínicas.

4.º 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.

Los documentos e información relativos a los resultados de las pruebas anteriormente citadas, deberán ir acompañados de resúmenes detallados e informes de expertos que posean las cualificaciones técnicas y profesionales necesarias y avaladas en el currículum que ha de acompañar al informe, y que formarán parte de la correspondiente solicitud y quedarán integrados en el expediente de autorización;

k) descripción detallada del sistema de farmacovigilancia y, cuando proceda, el sistema de gestión del riesgo que instaurará el solicitante;

l) ficha técnica o resumen de las características del producto de acuerdo con la estructura prevista en el anexo II, una maqueta del envase, del embalaje, si procede, y del etiquetado del medicamento veterinario y el prospecto, con la estructura e información previstas en el anexo III;

m) un documento que acredite que el fabricante está autorizado en su país a elaborar el medicamento veterinario;

n) en su caso, una copia de la autorización de comercialización obtenida para el medicamento en otro Estado miembro o en un tercer país, la ficha técnica y el prospecto aprobados o propuestos en su caso, junto con la lista de los Estados miembros en los que se esté estudiando una solicitud de autorización. Así como cualquier denegación de una solicitud de autorización, tanto en la Unión Europea como en un país tercero, y los motivos de tal decisión. Sin perjuicio de lo que se establece en el artículo 45.c), debe procederse a la actualización de esta información siempre que lleguen al conocimiento del solicitante o titular de la autorización hechos que afecten o alteren la información aportada u obrante en la solicitud;

ñ) documento acreditativo de que el solicitante dispone de una persona cualificada responsable de la farmacovigilancia, así como de la infraestructura necesaria para informar sobre toda reacción adversa que se sospeche o que se produzca en la Unión Europea o en un tercer país;

o) acreditar que la sustancia farmacológicamente activa del medicamento destinado a una o varias especies productoras de alimentos, tiene establecido un límite máximo de residuos incluidos en el anexo I, II o III del Reglamento (CEE) número 2377/1990 del Consejo, de 26 de junio de 1990. En el supuesto de no tener establecido un límite máximo de residuos, un certificado que acredite la presentación a la Agencia Europea del Medicamento, seis meses antes, de una solicitud válida para el establecimiento de límites máximos de residuos, en virtud de lo dispuesto en el citado reglamento.

No obstante, podrán autorizarse medicamentos veterinarios que contengan sustancias farmacológicamente activas no incluidas en los referidos anexos, siempre que estén destinados a animales específicos de la familia de los équidos que se hayan declarado no destinados al sacrificio para consumo humano, 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, 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 de la Comisión y se regula la identificación de los équidos de crianza y de renta. Dichos medicamentos veterinarios no contendrán las sustancias activas expresamente prohibidas en el anexo IV del Reglamento (CEE) número 2377/1990 del Consejo, de 26 de junio de 1990, ni se destinarán a su uso en el tratamiento de enfermedades respecto de las cuales se haya autorizado un medicamento veterinario destinado a animales de la familia de los équidos.

6. En el supuesto de medicamentos veterinarios que estén destinados exclusivamente a ser administrados a peces de acuario, pájaros de casas particulares, palomas mensajeras, animales de terrario, pequeños roedores, hurones y conejos, utilizados únicamente como animales de compañía, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá establecer, para su puesta en el mercado en el territorio nacional, excepciones a lo dispuesto en este artículo, 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.

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

Artículo 7. Requisitos específicos de la autorización de medicamentos veterinarios genéricos.

1. Respecto a los medicamentos veterinarios genéricos definidos en el artículo 2.2.j), las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un

principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia, en cuyo caso el solicitante deberá facilitar datos suplementarios para demostrar la seguridad y/o eficacia de la diversidad de sales, ésteres o derivados presentes en un mismo principio activo. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas.

2. 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 desde hace ocho años, como mínimo, por un Estado miembro o en la Unión Europea, por procedimiento centralizado. A estos efectos, se entiende por medicamento de referencia aquel autorizado en base a un expediente completo.

3. Cuando el medicamento de referencia no esté autorizado en España, el solicitante deberá indicar en la solicitud el nombre del Estado miembro en que esté o haya sido autorizado y la fecha de autorización. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, solicitará a la autoridad competente del otro Estado miembro una confirmación, en el plazo de un mes, 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 que considere pertinente.

4. Los medicamentos genéricos autorizados con arreglo a este real decreto no se comercializarán hasta transcurridos 10 años desde la fecha de la autorización inicial del medicamento de referencia.

Este período de 10 años se ampliará a 13 años para los medicamentos veterinarios destinados a los peces, a las abejas o a otras especies designadas a tal efecto por la Comisión.

5. En el supuesto de los medicamentos veterinarios destinados a una o varias especies productoras de alimentos para consumo humano y que contengan un nuevo principio activo que a 30 de abril de 2004 no hubiera sido autorizado en la Unión Europea, el período de 10 años previsto en el apartado anterior se prorrogará un año por cada extensión de la autorización de comercialización a otra especie animal productora de alimentos, siempre

que se autorice dentro de los cinco años siguientes a la concesión de la autorización inicial de comercialización.

No obstante, este período no podrá ser superior a 13 años en total para una autorización de comercialización.

La prórroga del período de 10 años a 11, 12 ó 13 años para un medicamento veterinario destinado a especies productoras de alimentos de consumo humano, 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, hecho que deberá acreditar en la solicitud de ampliación de la autorización a la nueva especie de destino productora de alimentos de consumo humano.

6. No obstante lo dispuesto en este artículo, cuando el medicamento no se ajuste a la definición de medicamento genérico del apartado 1, cuando la bioequivalencia no pueda ser demostrada por medio de estudios de biodisponibilidad o cuando haya diferencias en los principios activos, 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 y/o clínicos adecuados.

Artículo 8. Requisitos específicos de la autorización de medicamentos veterinarios biológicos similares a otro de referencia.

1. Las solicitudes de autorización deberán incluir los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos adecuados cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamentos genéricos, debido a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia.

2. La documentación deberá ajustarse a los criterios establecidos en el anexo I, así como a lo dispuesto en las directrices detalladas específicas para cada materia. No será necesario facilitar los resultados de otras pruebas y ensayos del expediente correspondiente al medicamento de referencia.

Artículo 9. Requisitos específicos de la autorización de medicamentos veterinarios basados en principios activos de uso bien establecido.

1. El solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de las pruebas de inocuidad y de estudios de residuos, ni los de ensayos preclínicos y clínicos propios si puede demostrar que el principio activo del medicamento veterinario ha tenido un uso veterinario bien establecido al menos durante 10 años dentro de la Unión Europea y presenta una eficacia reconocida, así como un nivel aceptable de seguridad en virtud de las condiciones previstas en el anexo I.

2. En este caso, los resultados de los ensayos se sustituirán por una documentación bibliográfico-científica que aporte evidencia científica adecuada.

3. Este artículo no será de aplicación a productos que cumplan las condiciones establecidas en los artículos 7 y 8.

4. El informe de evaluación publicado por la Agencia Europea del Medicamento, tras la evaluación de una solicitud de fijación de límites máximos de residuos en virtud del Reglamento (CEE) número 2377/1990 del Consejo, de 26 de junio de 1990, podrá utilizarse como documentación bibliográfico-científica, en particular por lo que respecta a las pruebas de inocuidad.

5. Si un solicitante recurre a una documentación bibliográfico-científica con el fin de obtener una autorización para una especie productora de alimentos de consumo humano, y presenta para el mismo medicamento veterinario, con el fin de obtener una autorización para otra especie productora de alimentos, nuevos estudios de residuos en virtud del Reglamento (CEE) número 2377/1990 del Consejo, de 26 de junio de 1990, así como los ensayos clínicos que avalen la eficacia del medicamento en la nueva especie de destino, ningún tercero podrá recurrir a dichos estudios y pruebas en el marco del artículo 7 durante un período de tres años tras la concesión de la autorización para esa nueva especie de destino.

Artículo 10. Solicitudes de nuevas asociaciones de principios activos autorizados.

Las solicitudes de medicamentos veterinarios que contengan asociación de principios activos presentes en la composición de medicamentos autorizados, pero que no hayan sido combinadas todavía con fines terapéuticos, deberán aportar los resultados de las pruebas de inocuidad y estudio de residuos, en caso necesario, y de los ensayos preclínicos o clínicos relativos a la nueva asociación, sin necesidad de facilitar la documentación relativa a cada principio activo individual.

Artículo 11. Solicitudes de autorización de medicamentos con consentimiento expreso del titular de una autorización previa o de un expediente en trámite de registro.

1. Tras la concesión de una autorización de comercialización, el titular de la misma podrá consentir que otro solicitante haga uso de la documentación farmacéutica, de inocuidad y de estudio de residuos, preclínica y clínica que obre en el expediente de su medicamento, para el estudio de una solicitud posterior de un medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica. Esta situación deberá certificarse por ambas partes en la documentación que acompañe a la segunda solicitud, significando la exactitud de ambos expedientes en todos los aspectos farmacéuticos, de inocuidad y estudio de residuos, preclínicos y clínicos, excepto en los aspectos de identificación y etiquetado del medicamento.

2. El solicitante de un expediente en trámite podrá, así mismo, consentir a otro la presentación de otra solicitud basada en idéntica documentación farmacéutica, de inocuidad y estudio de residuos, preclínica y clínica, acompañando en el segundo expediente certificación por ambos de esta autorización y de la exactitud de ambas documentaciones en todos los aspectos farmacéuticos, de inocuidad y estudio de residuos, preclínicos y clínicos, excepto en los aspectos de identificación y etiquetado del medicamento.

Artículo 12. Solicitudes excepcionales de medicamentos inmunológicos veterinarios.

En el caso de medicamentos inmunológicos veterinarios y en circunstancias excepcionales, el solicitante no estará obligado a realizar ni a facilitar los resultados de determinadas pruebas de campo realizadas en la especie de destino, si existen razones que justifiquen la no realización de las mismas, y en particular cuando así lo disponga la normativa comunitaria.

Sección 2.<sup>a</sup> Procedimiento de autorización

Artículo 13. Objetivos del procedimiento de autorización.

1. El procedimiento de autorización tiene por objeto comprobar que el medicamento veterinario:

a) Alcanza los requisitos de calidad establecidos.

b) Es seguro, no produciendo en condiciones normales de utilización efectos tóxicos o indeseables a los animales, a los consumidores de productos de origen animal y al medio ambiente, desproporcionados al beneficio que procura al animal.

c) Es eficaz en las indicaciones terapéuticas aprobadas.

d) Está correctamente identificado y va acompañado de la información precisa para su utilización.

2. La evaluación de los efectos terapéuticos del medicamento se apreciará en relación con cualquier riesgo relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento para la salud pública, la sanidad animal y el medio ambiente, entendido como relación beneficio/riesgo.

3. Lo establecido en este artículo será asimismo de aplicación a las modificaciones que se produzcan en la autorización y seguirá siendo aplicable, en tanto el producto esté en el mercado, de acuerdo a las nuevas evidencias que con respecto a su seguridad y efectividad se vayan obteniendo.

4. En cualquier momento la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá revisar los requisitos del apartado 1.

#### Artículo 14. Garantías de confidencialidad.

La documentación de la solicitud de autorización y los informes de experto tendrán carácter confidencial.

#### Artículo 15. Admisión a trámite y validación de la solicitud.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el plazo de 10 días desde la presentación de la solicitud, verificará que ésta reúne los requisitos previstos, y notificará al solicitante su admisión a trámite con indicación del procedimiento aplicable, así como del plazo para la notificación de la resolución.

2. En el caso de que la solicitud no reúna los requisitos establecidos, se requerirá al solicitante que subsane las deficiencias en el plazo máximo de 10 días, con indicación de que si así no lo hiciera se archivará su solicitud, previa resolución que se dictará en los términos establecidos en el artículo 42 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre.

3. El plazo máximo para la notificación de la resolución del procedimiento de autorización del medicamento será de 210 días naturales, que comenzarán a computarse a partir del día siguiente a la fecha de presentación de una solicitud válida.

4. En caso de que el medicamento objeto de la solicitud haya sido previamente autorizado en otro Estado miembro no podrá presentarse solicitud ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, ni será admitida a trámite, salvo si la solicitud se presenta de acuerdo con el procedimiento de reconocimiento mutuo.

5. En caso de que el medicamento objeto de la solicitud esté siendo evaluado en otro Estado miembro deberá ser comunicado por el solicitante a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios inadmitirá a trámite la solicitud e informará al interesado que deberá tramitar su solicitud por procedimiento de reconocimiento mutuo o bien por procedimiento descentralizado.

Artículo 16. Evaluación de la documentación farmacéutica, de inocuidad y estudio de residuos, preclínica y clínica y emisión del correspondiente informe.

1. Admitida a trámite la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios realizará la evaluación del expediente y emitirá informe de evaluación. A tal efecto, podrá requerir documentación complementaria o aclaraciones al solicitante sobre cualquier extremo objeto de la solicitud, estableciendo un plazo de tres meses, que excepcionalmente podrá ampliarse a seis, para la presentación de dicha documentación. Cuando la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios haga uso de esta facultad, los plazos previstos en el artículo anterior quedarán suspendidos hasta que se proporcionen los datos complementarios requeridos o concluya el plazo otorgado.

2. El informe de evaluación será motivado y contemplará los aspectos farmacéuticos, de inocuidad y estudio de residuos, preclínicos y clínicos del medicamento.

3. En el proceso de evaluación, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá someter el medicamento, sus materias primas, productos intermedios y otros componentes a examen de sus laboratorios oficiales de control. Asimismo, podrá solicitar la colaboración de otro laboratorio nacional acreditado a tal efecto por la propia Agencia, a un laboratorio oficial de control comunitario o de un tercer país. En el caso de los medicamentos veterinarios inmunológicos, una vez autorizados, y sin perjuicio de lo previsto en el artículo 63 de la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, podrá someter al medicamento a los controles necesarios para la liberación oficial de lotes, bien documental o analítico en los laboratorios oficiales de control.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá comprobar a través del laboratorio nacional o comunitario de referencia, que el método analítico de detección de residuos presentado por el solicitante es satisfactorio.

Artículo 17. Dictamen del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Veterinario.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá solicitar al Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Veterinario su dictamen sobre las solicitudes de

nuevas autorizaciones de medicamentos, y solicitudes de modificaciones mayores de autorizaciones de comercialización, para lo cual remitirá a dicho Comité el informe de evaluación y, en su caso, propuesta de la ficha técnica y el prospecto.

En todo caso, los dictámenes del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Veterinario no tendrán carácter vinculante, salvo por razones de salud pública o sanidad animal, siendo preceptivo en este caso informe motivado, de acuerdo con el artículo 60 de la Ley 8/2003, de 24 de abril.

Artículo 18. Causas de denegación y propuesta de resolución.

1. La solicitud de autorización de un medicamento podrá ser denegada, de forma motivada, si concurren alguna de las siguientes circunstancias:

a) la relación beneficio-riesgo del medicamento veterinario no es favorable en las condiciones de empleo solicitadas; cuando la solicitud se refiera a medicamentos veterinarios de uso zootécnico se tendrán especialmente en cuenta los beneficios en materia de salud y bienestar de los animales, así como de inocuidad para el consumidor;

b) el medicamento veterinario no tenga efecto terapéutico o que éste esté insuficientemente justificado por el solicitante respecto de la especie animal que deba someterse al tratamiento;

c) que el medicamento veterinario no tenga la composición cualitativa o cuantitativa declarada;

d) que el tiempo de espera indicado por el solicitante sea 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;

e) que el medicamento veterinario se presente a la venta para una utilización no autorizada en virtud de otras disposiciones comunitarias. Sin embargo, cuando en el marco normativo comunitario esté aún en vías de adopción una decisión de estas características, la Agencia 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.

f) Cuando los datos e informaciones contenidos en la documentación de la solicitud de autorización sean erróneos o incumplan la normativa de aplicación en la materia.

2. En caso de que el resultado de la evaluación sea desfavorable por alguna de las causas previstas en el apartado anterior, o el contenido de la ficha técnica conlleve cambios que se consideren sustanciales con respecto a la propuesta realizada por el solicitante, la Subdirección General de Medicamentos de Uso Veterinario de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios lo pondrá de manifiesto al interesado a fin de que, en un plazo de 15 días, pueda efectuar las alegaciones y presentar la documentación que considere oportuna.

3. Efectuadas alegaciones por parte del solicitante, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá modificar el informe de evaluación y, si procede, de acuerdo con el artículo anterior, será remitido al Comité de Evaluación de Medicamentos de uso Veterinario, a fin de la emisión del oportuno dictamen.

#### Artículo 19. Resolución.

1. Cuando los resultados de la evaluación sean favorables la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitirá resolución autorizando la comercialización.

2. La resolución de autorización de un medicamento contendrá las condiciones de autorización y formarán parte de la misma los datos administrativos, la ficha técnica, el etiquetado y el prospecto.

3. En el documento de autorización deberán figurar, al menos, los siguientes datos:

a) Nombre del medicamento.

b) Número de registro.

c) Grupo terapéutico.

d) Forma farmacéutica.

e) Vía de administración.

f) Especies de destino.

g) Tiempos de espera, si procede.

h) Formatos autorizados con sus respectivos Códigos Nacionales.

i) Condiciones de conservación y período de validez.

- j) Condiciones de prescripción y dispensación.
- k) Nombre y dirección del titular de la autorización.
- l) Nombre y dirección del representante del titular de la autorización de comercialización, en su caso.
- m) Nombre y dirección del fabricante, tanto del principio activo como del medicamento en caso de que difieran.
- n) Composición cualitativa y cuantitativa completa.

4. La resolución por la que se acuerde la denegación de la solicitud de autorización de un medicamento será motivada y se adoptará previo informe del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Veterinario, y en ella se expresará los recursos que procedan contra la misma, de acuerdo con lo previsto en la normativa vigente.

5. Las autorizaciones de comercialización podrán estar sometidas a determinadas obligaciones en aspectos esenciales para la seguridad o protección de la salud, incluidas las precauciones particulares de empleo y otras advertencias que resulten de las pruebas clínicas y farmacológicas, o que tras la comercialización, se deriven de la experiencia adquirida en el empleo del medicamento veterinario, que el titular deberá reflejar de acuerdo con lo dispuesto en el anexo III, parte segunda, apartado 9.

Artículo 20. Inscripción en el Registro de medicamentos.

1. La autorización del medicamento se inscribirá en el Registro de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. Cada número de registro se referirá únicamente a una composición, una forma farmacéutica, una dosis por unidad de administración incluyendo todos los formatos para la venta. Cada uno de los formatos será identificado por su correspondiente Código Nacional.

En el caso de un medicamento que deba administrarse con un dispositivo aplicador exclusivo que permita ser utilizado repetidas veces, podrá admitirse en el mismo registro una presentación con un dispositivo aplicador y otra sin él, asignando un Código Nacional a cada una de las presentaciones.

3. En el caso de los medicamentos relacionados en el anexo I del Reglamento (CE) número 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, la puesta en el

mercado deberá ser comunicada a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a efectos de su inclusión de oficio en el Registro de medicamentos.

#### Artículo 21. Transparencia y publicidad.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios asegurará el acceso público a sus decisiones sobre la autorización de comercialización de un medicamento, sus modificaciones, suspensiones y revocaciones, cuando todas ellas sean firmes en vía administrativa, así como la ficha técnica serán de acceso público, de conformidad con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

2. Será, asimismo, de acceso público el informe de evaluación motivado, previa supresión de cualquier información comercial de carácter confidencial, de acuerdo con las directrices que se adopten por la Comisión Europea.

#### Artículo 22. Responsabilidad del titular y del fabricante.

1. El titular de la autorización de comercialización de cada medicamento será el responsable del cumplimiento de las obligaciones derivadas de la autorización y deberá contar con los medios materiales y personales necesarios para cumplir las obligaciones derivadas de la misma.

2. La autorización de un medicamento se concederá sin perjuicio de la responsabilidad civil o penal del fabricante o fabricantes, y así mismo, del fabricante o fabricantes implicados en el proceso de fabricación del producto o de su materia prima, y en su caso del titular de la autorización de comercialización.

#### Artículo 23. Condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos veterinarios.

1. Le corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establecer las condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos veterinarios de acuerdo con la evaluación científica de las solicitudes de autorización de comercialización y los criterios establecidos en este artículo.

2. Las condiciones de dispensación formarán parte de las condiciones de autorización del medicamento y se reflejarán en el material de acondicionamiento del medicamento de acuerdo con los símbolos, siglas y leyendas establecidos en el anexo III.

Estas condiciones de dispensación de los medicamentos veterinarios se pueden clasificar en dos grupos, según los medicamentos estén:

a) sujetos a prescripción veterinaria, con las siguientes subcategorías:

1.º Medicamentos administrados exclusivamente por el veterinario.

2.º Medicamentos administrados bajo el control o supervisión del veterinario.

3.º Medicamentos sólo sujetos a prescripción.

b) no sujetos a prescripción veterinaria, incluidos los previstos en el artículo 6.6.

Artículo 24. Medicamentos veterinarios sujetos a prescripción.

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 la dispensación de todos aquellos medicamentos veterinarios sometidos a tal exigencia en su autorización de comercialización y en todo caso, de los siguientes medicamentos veterinarios:

a) Los medicamentos cuyo suministro o utilización están sujetos a restricciones oficiales, como:

1.º Las restricciones derivadas de la aplicación de los pertinentes convenios de las Naciones Unidas contra el tráfico ilícito de sustancias estupefacientes y psicotrópicas.

2.º Las restricciones derivadas de la legislación comunitaria o nacional.

b) Los medicamentos veterinarios destinados a animales productores de alimentos. No obstante, se podrá eximir de esta exigencia a los medicamentos veterinarios que cumplan todos los criterios siguientes:

1.º La administración del medicamento veterinario se limita a formulaciones que no exigen ningún conocimiento o habilidad para su uso.

2.º El medicamento veterinario no entraña ningún riesgo directo o indirecto, incluso si se administra incorrectamente, para los animales tratados, las personas que lo administran o el medio ambiente.

3.º El resumen de características o ficha técnica del medicamento veterinario no contiene ninguna advertencia de posibles efectos secundarios graves derivados de un uso correcto del medicamento.

4.º Ni el medicamento veterinario ni otro producto que contenga la misma sustancia activa ha sido previamente objeto de notificación frecuente de una reacción adversa grave.

5.º El resumen de características o ficha técnica del medicamento no hace referencia a contraindicaciones relacionadas con otros tipos de medicamentos veterinarios utilizados comúnmente sin prescripción.

6.º El medicamento veterinario no deberá estar sujeto a condiciones de almacenamiento particulares.

7.º No existe riesgo alguno para la seguridad de los consumidores por lo que respecta a los residuos en alimentos obtenidos a partir de animales tratados, incluso en caso de uso incorrecto de los medicamentos veterinarios.

8.º No existe riesgo alguno para la salud humana o animal por lo que respecta al desarrollo de resistencias a las sustancias antimicrobianas o antihelmínticas, incluso si se utilizan incorrectamente los medicamentos veterinarios que contengan esas sustancias.

c) Los medicamentos respecto de los cuales los veterinarios deban adoptar precauciones especiales con objeto de evitar riesgos innecesarios, incluidos los eutanásicos o anestésicos, para:

1.º Las especies a que se destinan.

2.º La persona que administre dichos medicamentos a los animales.

3.º El medio ambiente.

d) Los destinados a tratamientos o procesos patológicos que requieran un diagnóstico preciso previo a la administración del medicamento, o de cuyo uso puedan derivarse consecuencias que dificulten o interfieran las acciones diagnósticas o terapéuticas posteriores.

e) Los medicamentos inmunológicos veterinarios.

f) Los gases medicinales.

Asimismo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establecerá, en las autorizaciones de comercialización correspondientes, la obligatoriedad de prescripción para todos aquellos medicamentos veterinarios nuevos que contengan una sustancia activa cuya utilización en los medicamentos veterinarios lleve menos de cinco años autorizada.

Artículo 25. Autorizaciones sometidas a condiciones especiales.

1. En circunstancias excepcionales, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá conceder una autorización de comercialización 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 solo podrán concederse cuando existan razones objetivas y verificables para ello.

2. En estas circunstancias, la autorización concedida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios será condicionada, revisable anualmente y supeditada a la obligación por parte del solicitante de cumplir las condiciones establecidas.

Artículo 26. Plazo de validez y renovación de la autorización.

1. La autorización de un medicamento tendrá una validez de cinco años. Ésta podrá renovarse transcurrido dicho plazo previa reevaluación de la relación beneficio/riesgo. Una vez renovada la autorización, tendrá carácter indefinido, salvo que razones de farmacovigilancia justifiquen su sometimiento a un nuevo procedimiento de renovación.

2. El procedimiento de renovación se iniciará a solicitud del titular de la autorización del medicamento. La solicitud se presentará ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, al menos seis meses antes de que expire su validez, y contendrá 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 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá pedir en cualquier momento al solicitante que presente los documentos recogidos en la lista.

3. La solicitud de renovación se presentará en cualquiera de los lugares previstos en el artículo 38.4 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de acuerdo con el formato de solicitud publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

4. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará la resolución antes de la expiración de la validez de la autorización. En caso de que la resolución sea negativa se seguirá lo dispuesto en el artículo 52.

5. La autorización quedará extinguida, si no se presenta solicitud de renovación de la autorización en el plazo establecido, salvo que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantenga la vigencia de la autorización.

#### Artículo 27. Comercialización efectiva.

1. El titular de la autorización comunicará de forma expresa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la fecha de comercialización efectiva de cada medicamento. Dicha comunicación se realizará por cada una de las autorizaciones otorgadas al medicamento, como mínimo 15 días antes de efectuarse esa comercialización.

2. El titular de la autorización efectuará anualmente una declaración de intención de comercialización del medicamento de forma expresa. Esta comunicación se efectuará ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios durante el mes de octubre del año anterior, acompañando justificación del pago de la tasa correspondiente de las previstas en el artículo 111 de la Ley 29/2006, de 26 de julio. En el caso de no presentar esta declaración, se entenderá que se solicita la suspensión de la autorización de comercialización, de acuerdo con el artículo 53, iniciándose el correspondiente procedimiento.

3. Cada autorización de comercialización de un medicamento perderá su validez si, en un plazo de tres años, el titular no procede a la comercialización efectiva del mismo. El período de los tres años empezará a contarse a partir del día siguiente de la fecha de la notificación de la resolución de autorización emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

4. La autorización de comercialización de un medicamento perderá también su validez, si una vez autorizado y comercializado deja de encontrarse de forma efectiva en el mercado durante tres años consecutivos.

5. Cuando concurren razones de salud o de interés sanitario u otras circunstancias excepcionales que sean consideradas como tales por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, o se pueda originar vacío terapéutico, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá la validez de la autorización y exigirá la comercialización efectiva del medicamento.

6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios procederá a anotar las anteriores circunstancias en el Registro de medicamentos.

Artículo 28. Autorizaciones excepcionales de comercialización de medicamentos veterinarios.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar provisionalmente la administración y uso de medicamentos veterinarios autorizados en otro Estado miembro, bajo responsabilidad del titular de la autorización, previo informe emitido por el Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, cuando lo exija la situación sanitaria y en las condiciones que se determinen.

Artículo 29. Autorización de utilización de medicamentos inmunológicos en situación epizootica grave.

1. En caso de epizootias graves, y no existiendo un medicamento adecuado y autorizado en España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar provisionalmente, previa importación en su caso, la utilización de medicamentos inmunológicos veterinarios sin autorización de comercialización, previo informe preceptivo y requerimiento del Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, tras haber informado a la Comisión Europea acerca de las condiciones detalladas de utilización.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar, previo informe del Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, la importación y utilización de un medicamento veterinario inmunológico que no disponga de autorización de comercialización en España, pero que esté autorizado en un tercer país, para un animal que se importe o se exporte desde o hacia un tercer país, y esté por ello sujeto a disposiciones sanitarias específicas obligatorias.

En este caso, el Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, podrá permitir que se administre dicho medicamento y adoptará todas las medidas adecuadas que estime oportunas, en relación con el control del referido medicamento, recogidas en la autorización.

### CAPÍTULO III

#### Etiquetado y prospecto

##### Sección 1.ª Disposiciones generales del etiquetado y del prospecto

Artículo 30. Objetivos del etiquetado y del prospecto: Garantías de identificación e información para el uso racional del medicamento.

1. El etiquetado y el prospecto del medicamento habrán de ser conformes a la información de su ficha técnica.

2. El etiquetado y el prospecto garantizarán la inequívoca identificación del medicamento veterinario, proporcionando la información necesaria para su correcta administración y uso por los usuarios y, en su caso, por los profesionales sanitarios. Esta garantía de identificación e información debe observarse en el caso de que el formato autorizado del medicamento veterinario permita su dispensación de forma fraccionada, esto es, que no exista en ningún caso manipulación del acondicionamiento primario del medicamento.

Para la correcta utilización de las premezclas medicamentosas, deberán figurar en el etiquetado y en el prospecto las condiciones de elaboración del pienso medicamentoso y la estabilidad de la premezcla medicamentosa en el pienso.

3. El etiquetado y el prospecto, en su diseño y contenido, facilitarán la adecuada comprensión y conocimiento del medicamento. El prospecto deberá ser legible y claro, asegurando su comprensión y reduciendo al mínimo los términos de naturaleza técnica.

Artículo 31. Autorización de la información contenida en el etiquetado y en el prospecto.

1. Los textos y demás características del etiquetado y del prospecto forman parte de la solicitud del medicamento y requerirán autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Las modificaciones requerirán, asimismo, autorización previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se resolverán conforme al procedimiento establecido para las modificaciones de la autorización.

2. Los textos se presentarán, al menos, en castellano. Además, también se podrán redactar en otros idiomas.

Sección 2.<sup>a</sup> Garantías de identificación del medicamento: etiquetado

Artículo 32. Requisitos generales.

1. El etiquetado del medicamento deberá incluir la información detallada en el anexo III.

2. Los datos que han de mencionarse obligatoriamente en el etiquetado de los medicamentos estarán expresados en caracteres fácilmente legibles, claramente comprensibles e indelebles. Estos datos no inducirán a error sobre la naturaleza del producto ni sobre las propiedades terapéuticas del mismo, para garantizar su correcto uso o administración.

Artículo 33. Garantías de autenticidad y trazabilidad del etiquetado.

El embalaje exterior o, en su defecto, el acondicionamiento primario, incorporará los elementos que permitan la autenticación del producto verificable por medios automatizados, así como la información necesaria para determinar la trazabilidad del medicamento desde su fabricación hasta su administración, incluyendo para ello la identificación del medicamento, el lote de fabricación, y su fecha de caducidad, conforme a lo establecido en el anexo III.

Artículo 34. Incorporación de símbolos y motivos gráficos.

1. Será obligatorio incluir en el etiquetado los símbolos recogidos en el anexo III.
2. Se podrá autorizar la inclusión de otros motivos gráficos que, siendo conformes a la ficha técnica y no teniendo carácter publicitario, sean adecuados para facilitar la interpretación por los usuarios de determinadas menciones del anexo III.

Artículo 35. Obligación de declarar determinados excipientes.

1. En el etiquetado, en la declaración de la composición del medicamento, se incluirán los excipientes de declaración obligatoria cuyo conocimiento resulte necesario para una correcta administración y uso del medicamento.
2. Los excipientes de declaración obligatoria se irán actualizando conforme a los avances científicos y técnicos, y de acuerdo con lo que se establezca en la Unión Europea.

Artículo 36. Garantía de correcta identificación: Nombre del medicamento.

1. El nombre con el que se comercialice el medicamento habrá de reunir los requisitos establecidos legalmente y en ningún caso podrá inducir a error sobre las propiedades terapéuticas o la naturaleza del medicamento.

La denominación del medicamento veterinario podrá consistir en un nombre de fantasía que no pueda confundirse con la denominación común, o la denominación común o científica acompañada de una marca comercial o del nombre del titular de la autorización de comercialización.

2. Se evitarán aquellas denominaciones que puedan inducir a error en la prescripción o dispensación a causa de denominaciones ya existentes en el mercado farmacéutico, y el empleo de otras denominaciones anteriores o de los hábitos de prescripción.
3. En general, y de acuerdo con lo establecido en los dos apartados anteriores, no serán admisibles las denominaciones de medicamentos cuando:

- a) Su prescripción o dispensación pueda dar lugar a confusión fonética u ortográfica con el de otro medicamento o con productos zoonos, productos para la higiene y manejo, aditivos alimentarios para alimentación animal, piensos, o con productos sanitarios, cosméticos o alimentarios.
- b) Haya sido utilizada en un medicamento cuya autorización haya sido revocada y no hubieran transcurrido cinco años desde su revocación, excepto que tengan la misma composición en principios activos.
- c) Tenga parecido ortográfico con una Denominación Oficial Española (DOE), con una Denominación Común Internacional (DCI) recomendada o propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), o con una denominación común usual o científica.
- d) Se trate de medicamento sujeto a prescripción o medicamento no sujeto a prescripción, cuya denominación no podrá ser igual o inducir a confusión con el de otro medicamento que no tenga esa condición.

### Sección 3.<sup>a</sup> Garantías de información del medicamento: prospecto

#### Artículo 37. Requisitos generales del prospecto.

1. El prospecto es la información escrita que acompaña al medicamento, dirigida al usuario. En él se identifica al titular de la autorización y al responsable de la fabricación del medicamento, y, en su caso, el nombre del representante del titular de la autorización de comercialización, se declara su composición y se dan instrucciones para su administración, empleo y conservación, así como sus reacciones adversas, interacciones, contraindicaciones y demás datos que se determinan en el anexo III, con el fin de proponer su más correcto uso y la observancia del tratamiento prescrito, así como las medidas a adoptar en caso de intoxicación.
2. El prospecto deberá estar redactado y concebido en términos claros y comprensibles para permitir que los usuarios actúen de forma adecuada, cuando sea necesario con ayuda de los profesionales sanitarios.
3. Como norma general, el prospecto sólo contendrá la información concerniente al medicamento al que se refiera. No obstante, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá autorizar, en determinadas circunstancias, que se incluya información relativa a distintas dosis y formas farmacéuticas disponibles de un mismo medicamento.

4. Es obligatoria la inserción del prospecto en todos los medicamentos, salvo si toda la información exigida se incluye en el embalaje exterior o, en su defecto, en el acondicionamiento primario.

5. El titular de la autorización de comercialización garantizará que, previa solicitud de las asociaciones de afectados, y en el caso de animales de compañía, el prospecto estará disponible en formatos apropiados para las personas invidentes o con visión parcial.

6. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá decidir que ciertas indicaciones terapéuticas no figuren en el prospecto o en la ficha técnica, en particular cuando el solicitante de un medicamento genérico veterinario comunique que estas indicaciones estuvieran cubiertas por el derecho de patentes o de protección de datos en el momento en que el medicamento genérico se autorice.

Artículo 38. Motivos gráficos.

Se podrá autorizar la inclusión en el prospecto de dibujos y otros motivos gráficos que complementen la información escrita del prospecto, así como otras informaciones, siempre que, siendo conformes con la ficha técnica, se justifiquen por razones de educación sanitaria o favorezcan una mayor comprensión para el usuario al que se dirijan, y no respondan a criterios de promoción o publicidad del medicamento.

## CAPITULO IV

Disposiciones particulares para determinadas clases de medicamentos

Sección 1.<sup>a</sup> Medicamentos homeopáticos

Artículo 39. Clases de medicamentos homeopáticos veterinarios.

Los medicamentos homeopáticos veterinarios podrán ser:

- a) Con indicación terapéutica aprobada, cuyo procedimiento de autorización y registro seguirá el establecido en el capítulo II, teniendo en cuenta su naturaleza homeopática.
- b) Sin indicaciones terapéuticas aprobadas, cuyo procedimiento de autorización y registro será el simplificado especial de medicamentos homeopáticos, creado a tal efecto por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 40. Criterios que han de cumplir los medicamentos homeopáticos para registrarse por el procedimiento simplificado especial.

Para obtener el registro simplificado de un medicamento homeopático veterinario, sin perjuicio de las condiciones establecidas para las sustancias farmacológicamente activas en el Reglamento 2377/1990 del Consejo, de 26 de junio de 1990, se tendrán que cumplir las siguientes condiciones:

- a) Vía de administración descrita en la Real Farmacopea Española, en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en una farmacopea utilizada de forma oficial en un Estado miembro de la Unión Europea.
- b) Ausencia de indicación terapéutica especial en la etiqueta o en cualquier información relativa al medicamento veterinario.
- c) Grado de dilución que garantice la inocuidad del medicamento, en particular, el medicamento no deberá contener más de una parte por 10.000 de tintura madre.

Artículo 41. Procedimiento de registro simplificado especial para los medicamentos homeopáticos.

1. La solicitud de registro, que podrá abarcar toda la serie de medicamentos obtenidos a partir de la misma cepa o cepas homeopáticas, irá acompañada de los datos y documentos siguientes:

- a) Denominación científica de las cepas homeopáticas, u otra denominación que figure en una farmacopea, con mención de las distintas vías de administración, formas farmacéuticas y grados de dilución que vayan a registrarse.
- b) 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 homeopática 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.
- c) Informe sobre la fabricación y el control de cada una de las formas farmacéuticas, acompañado de una descripción de los métodos de dilución y de dinamización utilizados.
- d) Autorización para fabricar los medicamentos de que se trate.
- e) Copia de los registros o autorizaciones obtenidos, en su caso, para esos mismos medicamentos en otros Estados miembros.

f) Una o varias muestras o maquetas del modelo de venta al público, de los medicamentos que vayan a registrarse.

g) Información sobre la estabilidad del medicamento.

h) Tiempo de espera propuesto debidamente justificado.

2. En caso de que se solicite el registro simplificado de un medicamento homeopático que haya sido registrado como tal en otro Estado miembro se aplicará el procedimiento de reconocimiento mutuo, cuya solicitud deberá observar lo establecido en el artículo 15.4. No será de aplicación el procedimiento europeo de arbitraje.

3. El plazo máximo para la notificación de la resolución del procedimiento será de 210 días naturales desde el día siguiente a la fecha de la presentación de una solicitud válida. En caso contrario, se entenderá desestimada la solicitud, pudiéndose interponer los recursos administrativos y contencioso-administrativos que resulten procedentes.

4. Los criterios y normas de procedimiento previsto en el capítulo II serán de aplicación por analogía al procedimiento de registro simplificado especial de los medicamentos homeopáticos veterinarios, en lo no regulado en dicho procedimiento, con excepción de la prueba del efecto terapéutico.

Artículo 42. Etiquetado de los medicamentos homeopáticos.

1. El etiquetado y, en su caso, el prospecto de los medicamentos homeopáticos con indicación terapéutica, se ajustarán a las disposiciones generales relativas al etiquetado y prospecto contemplados en este real decreto, y deberán identificarse con la leyenda «Medicamento homeopático para uso veterinario».

2. El etiquetado y, en su caso, el prospecto de los medicamentos homeopáticos sin indicación terapéutica aprobada, deben incluir, única y obligatoriamente, los siguientes datos:

a) La denominación científica de la cepa o cepas, seguida del grado de dilución, utilizando los símbolos de la farmacopea utilizada.

b) El nombre y la dirección del responsable de la comercialización y, en su caso, del fabricante.

c) El modo de administración y, si fuere necesario, la vía de administración.

d) La fecha de caducidad en forma clara (mes y año). Además, los medicamentos con una estabilidad reducida después de su reconstitución, dilución o su apertura, indicarán el tiempo de validez de la preparación reconstituida, diluida o tras su apertura, e incluirán un recuadro para su consignación por los usuarios.

e) La forma farmacéutica.

f) El contenido del modelo de venta.

g) Las precauciones especiales de conservación, cuando proceda.

h) Las especies a las que va destinado el medicamento.

i) Tiempo de espera, en su caso.

j) Advertencias especiales si el medicamento así lo exige.

k) El número de lote de fabricación.

l) El número de registro.

m) La leyenda «Medicamento homeopático veterinario sin indicaciones terapéuticas aprobadas».

## Sección 2.<sup>a</sup> Gases medicinales

### Artículo 43. Autorización de comercialización de los gases medicinales.

Los gases medicinales se autorizan conforme a lo dispuesto en este real decreto, teniendo en cuenta las siguientes especificidades:

1. Deberán cumplir con las características técnicas de calidad exigidas en la Real Farmacopea Española, en la Farmacopea Europea o, en su defecto, en otras farmacopeas oficiales de los Estados miembros de la Unión Europea o de otro país, al que el Ministerio de Sanidad y Consumo reconozca unas exigencias de calidad equivalentes a las referidas farmacopeas.

2. Los gases medicinales que contengan el mismo componente con calidades ajustadas a farmacopeas diferentes, serán considerados productos distintos a efectos de su autorización de comercialización.

3. Cualquier otro gas medicinal que se pretenda utilizar con finalidad terapéutica, antes de estar reconocido por alguna farmacopea de las previstas en el apartado 1, será sometido a efectos de la autorización de comercialización, a la evaluación de su calidad, seguridad y eficacia.

#### Artículo 44. Envase y etiquetado.

1. Los envases y conducciones utilizados para la fabricación, distribución y comercialización de gases medicinales serán adecuados al fin al que se destinan y no afectarán a la calidad y/o estabilidad del contenido.

2. En el etiquetado de los gases medicinales, deberán constar los siguientes datos:

- a) Logotipo o símbolo identificador de los gases medicinales.
- b) Denominación.
- c) Contenido en volumen.
- d) Composición cualitativa y cuantitativa.
- e) Especificaciones técnicas que deben cumplir.
- f) Nombre y dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, nombre y dirección del representante del titular de la autorización de comercialización.
- g) Número de lote.
- h) Fecha de caducidad: mes y año.
- i) Condiciones de conservación.
- j) Especies de destino.
- k) Condiciones de prescripción y dispensación.
- l) Precauciones de suministro y transporte.
- m) Los gases medicinales de uso veterinario deberán incluir, asimismo, el código nacional.
- n) El número de autorización de puesta en el mercado, la mención «para uso veterinario» y, cuando el gas medicinal deba administrarse a animales productores de alimentos destinados al consumo humano, el tiempo de espera aunque este sea nulo.

ñ) En casos puntuales, si se considera oportuno por la Administración sanitaria, podrá exigirse, acompañando al producto, la inclusión de una información complementaria, conforme a lo dispuesto en este real decreto.

## CAPÍTULO V

### Obligaciones del titular del medicamento

#### Artículo 45. Obligaciones del titular de la autorización.

El titular de una autorización de un medicamento está obligado a respetar las normas sobre farmacovigilancia veterinaria y, durante la vigencia de la autorización de comercialización a:

a) Observar las condiciones en las que se concedió la autorización de comercialización, además de las obligaciones generales que señala la legislación vigente, así como las de cualquier modificación de las condiciones de la autorización establecidas en el capítulo siguiente, incluidas las de los procedimientos de fabricación y de control. En ningún caso las modificaciones de las condiciones de autorización podrán realizarse sin autorización.

b) Respetar la continuidad en el servicio. El titular de la autorización de comercialización tiene obligación de tener abastecido el mercado de los medicamentos autorizados.

c) Mantener permanentemente actualizado el expediente. El titular de la autorización deberá presentar los informes periódicos de seguridad establecidos reglamentariamente, con el fin de mantener actualizado el expediente en materia de seguridad y en particular la información dirigida a los profesionales incluida en la ficha técnica del medicamento y la información del prospecto garantizando la adecuada comprensión del mismo, así como las recogidas en el artículo 66.

d) Contribuir al adecuado conocimiento del medicamento y promover su uso racional. El titular de la autorización está obligado a poner a disposición pública, en particular de los profesionales sanitarios, la información actualizada de la ficha técnica del medicamento con la información legalmente establecida.

e) Colaborar en los programas de control, garantizar la adecuación de los productos en el mercado e informar de cualquier posible retirada de lotes del mercado. El titular de la autorización de un medicamento deberá comunicar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a las comunidades autónomas y a las autoridades de todos los países donde se haya distribuido, con la rapidez adecuada a cada caso y exponiendo los motivos, toda acción emprendida para retirar un lote del mercado.

f) Obligación de aportar el volumen de ventas y prescripciones. A solicitud de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en particular en el marco de la farmacovigilancia y de la comercialización efectiva, el titular de la autorización de comercialización facilitará 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.

g) Entregar a petición de las autoridades competentes, las sustancias en las cantidades necesarias para proceder a los controles destinados a detectar la presencia de residuos de los medicamentos veterinarios en los animales productores de alimentos.

h) Cualquier otra obligación legal o reglamentariamente establecida.

## CAPÍTULO VI

### Modificaciones de las condiciones de autorización de medicamentos

#### Artículo 46. Modificaciones de las condiciones de autorización del medicamento.

1. Las modificaciones de las condiciones de autorización de los medicamentos están sujetas a autorización previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en los términos que se establecen a continuación.

2. Estas modificaciones se clasifican en:

a) Modificaciones de importancia menor que se dividen en modificaciones tipo IA y modificaciones tipo IB.

b) Modificaciones de importancia mayor: tipo II.

3. Se consideran modificaciones de importancia menor las que aparecen tipificadas como tales en el Reglamento (CE) 1084/2003 de la Comisión, 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.

4. Se consideran modificaciones de importancia mayor las que no estén tipificadas como modificaciones de importancia menor de acuerdo con lo establecido en el apartado anterior.

5. De acuerdo con lo establecido en el Reglamento (CE) 1084/2003 de la Comisión, de 3 de junio de 2003, no se considerará modificación de las condiciones de autorización de un

medicamento las extensiones de línea de las autorizaciones de comercialización de un medicamento que requerirán una nueva autorización de comercialización.

6. No se admitirán modificaciones durante la tramitación de las solicitudes de autorización de comercialización, excepto las impuestas de oficio por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y por la Comisión Europea.

Artículo 47. Procedimiento para las modificaciones de importancia menor.

1. El procedimiento para las modificaciones de importancia menor se regirá por lo establecido en este real decreto y por las instrucciones sobre la materia que apruebe la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. En las solicitudes de modificación tipo IA, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios verificará que se ajusta al grupo tipificado como IA y que la documentación presentada cumple lo previsto para la modificación de que se trate.

En el plazo máximo de 30 días, a contar desde el día siguiente a la presentación de la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará al interesado que su solicitud ha sido aceptada, y éste procederá a su implementación. En caso contrario, se denegará dicha solicitud, mediante resolución motivada. Al notificarse las resoluciones se expresarán los recursos que procedan contra ellas de acuerdo con lo previsto en las normas aplicables al caso.

3. En las modificaciones tipo IB, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, verificará que se ajusta al grupo tipificado como IB y que la documentación presentada cumple lo previsto para la modificación de que se trate.

En el plazo de 15 días, a contar desde el día siguiente a la presentación de la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará al interesado su admisión a trámite o, en su caso, solicitará la subsanación de la solicitud.

En caso de admisión a trámite de la solicitud, en el plazo de 30 días a contar desde el día siguiente a la comunicación al interesado, prevista en el párrafo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará la resolución autorizando la modificación solicitada, o propuesta de resolución de denegación de la solicitud con el correspondiente trámite de audiencia, transcurrido el cual se dictará y notificará la resolución motivada. Al notificarse las resoluciones, se expresarán los recursos que procedan contra ellas, de acuerdo con lo previsto en las normas aplicables al caso.

Artículo 48. Procedimiento para las modificaciones de importancia mayor.

1. El procedimiento para las modificaciones de importancia mayor se regirá por lo establecido en este real decreto y por las instrucciones sobre la materia que apruebe la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. En las modificaciones de importancia mayor o tipo II, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios verificará que la documentación presentada se ajusta a la modificación que se pretende implementar.

En el plazo de 15 días, a contar desde el día siguiente a la presentación de la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará al interesado su admisión a trámite o, en su caso, solicitará la subsanación de la solicitud.

En caso de admisión a trámite de la solicitud, en el plazo de 90 días a contar desde el día siguiente a la comunicación al interesado, prevista en el párrafo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará la resolución autorizando o denegando la modificación solicitada, con indicación de los recursos que contra la misma procedan.

3. En cualquier momento del procedimiento anterior a la resolución, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá solicitar información o documentación complementaria al interesado, quedando suspendido el cómputo del plazo previsto para la resolución, durante un plazo no superior a 60 días.

#### Artículo 49. Modificaciones especiales.

1. Tendrán la consideración de modificaciones especiales las modificaciones urgentes por razones de seguridad y las modificaciones de la autorización por razones de interés general.

2. Modificaciones urgentes por razones de seguridad:

a) Cuando se tenga conocimiento de una nueva información que indique un riesgo importante para la salud pública asociada al uso del medicamento o tenga un impacto relevante en la seguridad del mismo, dará lugar a un cambio provisional y urgente de la información del medicamento que afectará especialmente entre otros, a los siguientes datos de la ficha técnica: las indicaciones, posología, tiempo de espera, impacto medio ambiental, contraindicaciones o advertencias y precauciones especiales de empleo.

b) En el caso de que por motivos de seguridad se haga necesaria la modificación urgente de las condiciones de autorización de un medicamento, el titular solicitará dicha modificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, acompañando la siguiente documentación:

- 1.º Informe sobre los riesgos detectados que hacen necesaria la modificación.
- 2.º Propuesta de modificación de la ficha técnica y prospecto.
- 3.º Propuesta de información a los profesionales sanitarios.
- 4.º Propuesta de actuaciones complementarias, así como cualquier otra información que se considere necesaria para la aplicación efectiva de la modificación.

Si la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no formula objeción alguna dentro del siguiente día hábil a la recepción de la información, las modificaciones urgentes por razones de seguridad se considerarán aceptadas de forma provisional. El titular de la autorización de comercialización solicitará la modificación de la ficha técnica en un plazo no superior a los 15 días naturales siguientes a partir de la fecha de aceptación. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establecerá los procedimientos específicos a seguir en la normativa sobre farmacovigilancia.

c) En el caso de que la modificación urgente por razones de seguridad venga impuesta por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el titular estará obligado a presentar una solicitud de modificación en los términos que establezca la Agencia de forma inmediata y en un plazo no superior a los 15 días naturales siguientes a la recepción de la notificación de la Agencia. En todo caso, se seguirá el procedimiento que se establece en la normativa sobre farmacovigilancia.

d) En los dos supuestos anteriores, el plazo y los términos de la información a los profesionales sanitarios, así como la aplicación efectiva de la modificación por parte del titular, incluyendo los cambios en el material de acondicionamiento, se acordarán con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

e) Cuando se trate de productos autorizados por el procedimiento de reconocimiento mutuo o descentralizado, se tendrán en cuenta los mecanismos de armonización que se establezcan a tal efecto en la Unión Europea a través de las directrices correspondientes. Para los productos autorizados según el procedimiento centralizado se seguirá lo especificado en el Reglamento (CE) número 1084/2003 de la Comisión, de 3 de junio de 2003, y las directrices que lo desarrollan.

f) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicará las modificaciones urgentes por razones de seguridad a las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas, a los profesionales sanitarios y, en su caso, a los ciudadanos, siguiendo los procedimientos que se establecen en la normativa sobre farmacovigilancia.

### 3. Modificación de la autorización por razones de interés general:

- a) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, por razones de interés público, defensa de la salud pública o de la sanidad animal, podrá modificar las condiciones de dispensación y/o prescripción de un medicamento.
- b) Este procedimiento se tramitará con audiencia al interesado y el plazo máximo para la notificación de la resolución será de 90 días. Asimismo será preceptivo el dictamen del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Veterinario.
- c) En caso de que el procedimiento se base en motivos de seguridad del medicamento, el procedimiento se tramitará de acuerdo con lo establecido en la normativa específica sobre farmacovigilancia.

#### Artículo 50. Cambio de titular del medicamento.

- 1. El cambio de titular de la autorización de comercialización del medicamento está sometido a autorización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- 2. Las modificaciones de la autorización del medicamento que sean consecuencia del cambio de titular, se regirán por el procedimiento establecido para las modificaciones.

## CAPÍTULO VII

### Procedimientos para la suspensión y revocación de la autorización

#### Artículo 51. Causas de suspensión, revocación y retirada del mercado.

- 1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá acordar la suspensión o revocación de la autorización de un medicamento veterinario cuando:
  - a) la evaluación beneficio-riesgo del medicamento veterinario en las condiciones de empleo autorizadas no sea 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 zootécnico;
  - 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, o cuando se incumplan las garantías de calidad o cuando no se ejecuten los controles de calidad exigidos;

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) el medicamento veterinario sea presentado para una utilización prohibida en virtud de otras disposiciones comunitarias;

f) la información que figure en el expediente sea incorrecta o incumpla la normativa de aplicación en la materia;

g) los controles practicados al medicamento veterinario y/o sus componentes o a los productos intermedios de la fabricación no hayan sido efectuados según los métodos que establezca la autorización de comercialización;

h) hubiese una modificación de los anexos del Reglamento (CEE) número 2377/1990 del Consejo, de 26 de junio de 1990, y el titular de la autorización de comercialización no adoptara las medidas necesarias para modificar la autorización de comercialización, en un plazo máximo de 60 días a partir de la publicación de dicha modificación en el Diario Oficial de la Unión Europea;

i) por incumplimiento de las normas relativas al etiquetado y prospecto;

j) por cualquier otra causa que suponga un riesgo previsible para la salud o seguridad de las personas, animales o para el medio ambiente.

2. Sin perjuicio de lo establecido en el artículo 99 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá suspender cautelarmente y retirar del mercado los medicamentos que corresponda, cuando concurren las causas previstas en las letras a), b), c), d) y g), del apartado anterior.

3. No obstante, cuando un marco normativo comunitario se halle aún en vías de adopción, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 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.

Artículo 52. Procedimiento de suspensión y revocación de oficio.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá suspender o revocar la autorización de un medicamento, por las causas previstas en el artículo anterior, previo informe del comité competente. En el supuesto de la suspensión de la autorización de comercialización, esta no interrumpirá el plazo previsto en los apartados 3 y 4 del artículo 27.

2. El procedimiento se incoará mediante acuerdo de iniciación y audiencia al interesado, y se dictará resolución que se notificará al interesado en el plazo máximo de seis meses, indicando los recursos procedentes.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificará a la Agencia Europea de Medicamentos las resoluciones de suspensión, revocación y modificación de las condiciones de la autorización que se consideren relevantes.

Artículo 53. Procedimiento de suspensión y revocación a instancia de parte.

1. Cuando el titular de una autorización de un medicamento pretenda suspender o cesar la comercialización del mismo, deberá notificarlo a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, al menos dos meses antes de la fecha en la que tenga previsto retirar el medicamento del mercado, motivando esa solicitud. En el supuesto de la suspensión de la autorización de comercialización, ésta no interrumpirá el plazo previsto en los apartados 3 y 4 del artículo 27.

2. No obstante lo anterior, cuando concurren razones de salud o de interés sanitario, o se pueda originar vacío terapéutico, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá la validez de la autorización y exigirá la comercialización efectiva del medicamento.

## CAPÍTULO VIII

### Procedimientos comunitarios

Artículo 54. Definiciones y requisitos generales de los procedimientos comunitarios.

1. Se entiende por reconocimiento mutuo, el procedimiento comunitario establecido para la concesión de una autorización de comercialización de un medicamento en más de un Estado miembro, cuando el medicamento ya ha sido evaluado y autorizado en alguno de los Estados miembros.

2. Se entiende por descentralizado, el procedimiento comunitario establecido para la concesión de una autorización de comercialización de un medicamento en más de un Estado

miembro cuando el medicamento no disponga de una autorización en ningún Estado miembro de la Unión Europea en el momento de la solicitud.

3. Ambos procedimientos exigen al solicitante presentar una solicitud basada en un expediente idéntico en todos los Estados miembros implicados en el procedimiento. El expediente incluirá la información y documentos referidos en la sección primera del capítulo II.

Los documentos presentados incluirán una lista de los Estados miembros afectados por la solicitud.

Artículo 55. Procedimiento de reconocimiento mutuo.

1. Cuando el titular de un medicamento ya autorizado en España pretenda solicitar la autorización del mismo en otro u otros Estados miembros, España podrá actuar como Estado miembro de referencia en el procedimiento.

2. En el caso de que España actúe como Estado miembro de referencia, el titular de la autorización de comercialización solicitará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que elabore un informe de evaluación del medicamento o que actualice el informe de evaluación existente para ese medicamento.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaborará o actualizará dicho informe en el plazo de 90 días naturales a partir de la recepción de una solicitud válida.

4. El informe de evaluación, así como la ficha técnica del medicamento autorizado, el etiquetado y el prospecto, se enviarán a los Estados miembros afectados y al solicitante.

5. En un plazo de 90 días, a partir de la recepción de los documentos a que se refiere el apartado anterior, los Estados miembros concernidos aprobarán los documentos remitidos por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, informándola de su aceptación. La Agencia procurará lograr el acuerdo general y finalizará el procedimiento e informará de ello al solicitante. En el plazo de 30 días, todos los Estados miembros implicados deberán resolver de conformidad con el acuerdo general.

6. Cuando se presente ante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento autorizado en otro Estado miembro, se le aplicará el procedimiento de reconocimiento mutuo, entendiéndose que España es Estado miembro concernido en el procedimiento. En este caso se aplicará el procedimiento descrito anteriormente, a partir de la documentación remitida por el Estado

miembro que actúe como Estado miembro de referencia, de acuerdo con lo dispuesto en el apartado anterior.

#### Artículo 56. Procedimiento descentralizado.

1. Cuando se pretenda conseguir una autorización de comercialización de un medicamento en más de un Estado miembro, el solicitante deberá pedir a uno de ellos que actúe como Estado miembro de referencia.

2. Cuando España actúe como Estado miembro de referencia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios preparará un proyecto de informe de evaluación, un proyecto de ficha técnica y un proyecto de etiquetado y prospecto, en un plazo de 120 días naturales a partir de la recepción de una solicitud válida, y los enviará al resto de los Estados miembros afectados y al solicitante.

3. En un plazo de 90 días, a partir de la recepción de los documentos a que se refiere el apartado anterior, los Estados miembros concernidos aprobarán los documentos remitidos por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, informándola de su aceptación. La Agencia procurará lograr el acuerdo general y finalizará el procedimiento e informará de ello al solicitante. En el plazo de 30 días todos los Estados miembros implicados deberán resolver de conformidad con el acuerdo general.

4. Cuando en un procedimiento descentralizado sea otro Estado el que actúe como Estado miembro de referencia, estando España implicada como Estado concernido, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aplicará el procedimiento descrito anteriormente, a partir de la documentación remitida por el Estado miembro de referencia, de acuerdo con lo dispuesto en el apartado anterior.

#### Artículo 57. Discrepancia en las decisiones y procedimiento de arbitraje.

1. Cuando en un procedimiento comunitario España, como Estado miembro concernido, no pueda aprobar en el plazo de 90 días naturales previsto en los artículos 55.5 y 56.3 el informe de evaluación, el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto por considerar que existe un riesgo potencial grave para la salud pública, motivará su decisión de forma detallada y comunicará sus razones al Estado miembro de referencia y a los demás estados miembros concernidos.

2. En el caso de que España sea Estado miembro de referencia y reciba una comunicación de desacuerdo de otro Estado miembro, la Agencia Española de Medicamentos y Productos

Sanitarios comunicará el desacuerdo a los demás Estados miembros concernidos y al solicitante.

Así mismo, comunicará inmediatamente los motivos de desacuerdo al Grupo de coordinación, para examinar las cuestiones relacionadas con la autorización de comercialización de medicamentos en dos o más Estados miembros.

3. Todos los Estados miembros implicados en el procedimiento procurarán ponerse de acuerdo en el marco del Grupo de coordinación, sobre las medidas que deban adoptarse. Ofrecerán al solicitante la posibilidad de emitir consideraciones oralmente o por escrito.

Si en el plazo de 60 días a partir de la comunicación al Grupo de coordinación, los Estados miembros llegan a un acuerdo, el Estado miembro de referencia, en su caso la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, procurará lograr el acuerdo general y finalizará el procedimiento e informará de ello al solicitante.

4. Si en el plazo establecido en el apartado anterior los Estados miembros no llegan a un acuerdo, el Estado miembro de referencia, en su caso la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, informará a la Agencia Europea de Medicamentos con el fin de iniciar el procedimiento de arbitraje, remitiendo una descripción pormenorizada de las cuestiones sobre las que los Estados miembros no han podido alcanzar un acuerdo y los motivos de su desacuerdo. Se enviará al solicitante una copia de esta información, el cual deberá remitir sin demora una copia del expediente a la Agencia Europea de Medicamentos.

5. No obstante lo anterior, en el caso de que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios haya aprobado el informe de evaluación, la ficha técnica, el etiquetado y el prospecto, podrá, a petición del solicitante, autorizar la comercialización del medicamento previa a la decisión de la Comisión Europea. En este caso la autorización se concederá a reserva del resultado del referido procedimiento de arbitraje.

Artículo 58. Armonización de las autorizaciones comunitarias.

1. Cuando un mismo medicamento haya sido objeto de diferentes solicitudes de autorización y los Estados miembros hayan adoptado decisiones discrepantes en relación con la autorización, suspensión o revocación, España, cualquier Estado miembro, la Comisión, el solicitante o el titular de la autorización podrá dirigirse al Comité de Medicamentos Veterinarios de la Agencia Europea de Medicamentos a fin de que se aplique el procedimiento de arbitraje.

2. A fin de fomentar la armonización de los medicamentos autorizados en la Unión Europea, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios remitirá anualmente al Grupo de coordinación una lista de los medicamentos para los cuales considere que deben elaborarse fichas técnicas armonizadas. Este Grupo de coordinación tendrá en cuenta las diferentes propuestas presentadas por todos los Estados miembros y remitirá una lista a la Comisión Europea para su armonización.

Artículo 59. Decisiones de interés comunitario.

1. En casos específicos en los que estén en juego los intereses de la Unión Europea, cualquier Estado miembro, en su caso la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la Comisión, el solicitante o el titular de la autorización recurrirán al Comité de Medicamentos Veterinarios de la Agencia Europea de Medicamentos, para que aplique el procedimiento de arbitraje, antes de que se adopte una decisión sobre una solicitud de autorización, sobre una suspensión o revocación de una autorización o de cualquier otra modificación, especialmente para los casos relativos a nueva información de seguridad basada en la farmacovigilancia del medicamento. A dicha petición deberá acompañarse toda la información disponible.

De lo anterior, se informará al solicitante o al titular de la autorización, cuando la Comisión o cualquier Estado miembro recurran al Comité de Medicamentos Veterinarios de la Agencia Europea de Medicamentos.

2. Cuando el recurso al Comité de Medicamentos Veterinarios de la Agencia Europea de Medicamentos se refiera a una serie de medicamentos o una categoría terapéutica, la Agencia Europea de Medicamentos podrá limitar el procedimiento a una parte específica de la autorización.

3. Cuando la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considere que la modificación de los términos de una autorización de comercialización concedida según lo dispuesto en este capítulo, o su suspensión o retirada, son necesarias para proteger la salud pública, someterá sin demora el asunto a la Agencia Europea de Medicamentos para que se adopte una decisión comunitaria.

4. En casos excepcionales, cuando sea indispensable una acción urgente para proteger la salud pública, y hasta que se tome una decisión definitiva, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá suspender la comercialización y la utilización en España del medicamento de que se trate. Esta medida será comunicada al día siguiente a la Comisión y a los demás Estados miembros.

## CAPÍTULO IX

### Farmacovigilancia veterinaria

Artículo 60. Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.

1. El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, reunirá la información pertinente para la supervisión de los medicamentos veterinarios y cualquier sospecha de reacción adversa en los animales y las personas, y efectuará la evaluación científica de dicha información.

2. Esta información se examinará teniendo en cuenta los datos disponibles relativos a la venta y prescripción de los medicamentos veterinarios.

3. El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios tendrá en cuenta cualquier información disponible sobre la falta de la eficacia esperada, el uso no contemplado, las investigaciones sobre la validez del tiempo de espera y los posibles problemas ambientales derivados del uso del medicamento veterinario, interpretados conforme a las orientaciones que se establezcan en el ámbito de la Unión Europea que puedan repercutir en la evaluación de sus beneficios y riesgos. Para armonizar la recogida y la gestión de la información la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá:

a) Establecer requisitos específicos a los veterinarios y a otros profesionales sanitarios, especialmente en relación con la notificación de presuntas reacciones adversas graves o inesperadas en animales y de presuntas reacciones adversas en personas.

b) Elaborar orientaciones específicas dirigidas a los titulares de las autorizaciones de comercialización sobre la recogida de datos, su verificación y la presentación de informes.

Artículo 61. Fuentes de información en farmacovigilancia veterinaria.

La información sobre los riesgos asociados a los medicamentos veterinarios puede proceder de las siguientes fuentes:

a) Notificación de presuntas reacciones adversas por parte de veterinarios, médicos, farmacéuticos y demás profesionales sanitarios.

b) Notificación de presuntas reacciones adversas por parte de los titulares de las autorizaciones de comercialización.

- c) Notificación de presuntas reacciones adversas por parte de propietarios de animales o de ganaderos.
- d) Informes periódicos de seguridad.
- e) Estudios de supervisión posteriores a la autorización de comercialización.
- f) Bases de datos sanitarias.
- g) Informes pre-clínicos de experimentación animal e informes de los ensayos clínicos de un medicamento veterinario o de una sustancia activa.
- h) Informaciones relacionadas con la fabricación, conservación, distribución, prescripción, dispensación, venta, administración y hábitos de utilización en los animales de un medicamento veterinario o sustancia activa.
- i) Publicaciones de la literatura científica.
- j) Otras fuentes de información, tales como las relativas al uso incorrecto y abuso de los medicamentos, que pueda repercutir sobre la evaluación de los beneficios y riesgos de los medicamentos veterinarios.
- k) El Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, así como, otras autoridades y organismos nacionales e internacionales.

Artículo 62. Agentes del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.

1. El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios está integrado por:

- a) La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- b) Las comunidades autónomas.
- c) Los profesionales sanitarios.

2. El Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, como órgano colegiado integrado por representantes de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, del Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino y de las comunidades autónomas, unificará los criterios de funcionamiento y

evaluará las señales detectadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.

Mediante orden ministerial se desarrollará la composición, funciones y funcionamiento de dicho comité de acuerdo con lo dispuesto para los órganos colegiados en la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

Artículo 63. Funciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Son funciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios:

a) Planificar, coordinar, evaluar y desarrollar el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, así como las tareas de su Comité Técnico, conforme a las «Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios» que elabore dicho Comité Técnico y publique la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

b) Participar, junto con la Agencia Europea de Medicamentos, la Comisión Europea y el resto de Estados miembros, en el establecimiento de una red informática para intercambiar información sobre farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios.

c) Adoptar las medidas adecuadas para alentar la notificación de cualquier presunta reacción adversa a un medicamento veterinario.

d) Desarrollar y gestionar la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, que posibilite el acceso de forma electrónica a la información recogida por dicho Sistema, asegurando en todo momento su disponibilidad y actualización, vigilando su seguridad y garantizando la confidencialidad de los datos y su integridad durante los procesos de transferencias de datos.

e) Actuar como interlocutor del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios con los titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos, profesionales sanitarios y, en su caso, con los propietarios de los animales y los ganaderos.

f) Poner a disposición del titular de la autorización de comercialización inmediatamente, y en un plazo no superior a los 15 días naturales siguientes a su notificación, los informes sobre las presuntas reacciones adversas graves en animales y reacciones adversas en personas que se hayan producido en España. Cualquier otra información de farmacovigilancia veterinaria no contemplada en el párrafo anterior, tendrá que solicitarse expresamente por el interesado.

g) Transmitir a la Agencia Europea de Medicamentos y a los Estados miembros inmediatamente, y en cualquier caso dentro de los quince días naturales siguientes a su recepción, las notificaciones sobre sospechas de reacciones adversas graves en animales y personas, que se hayan producido en España. Dicha comunicación se efectuará a través de la red de proceso de datos que la Agencia Europea de Medicamentos establecerá en colaboración con los Estados miembros y la Comisión.

h) Instruir los procedimientos derivados de las infracciones relacionadas con la farmacovigilancia de los medicamentos cuando corresponda a la Administración General del Estado.

i) Realizar estudios farmacoepzootiológicos y otras investigaciones para evaluar los perfiles de eficacia y seguridad de los medicamentos veterinarios.

j) Poner en marcha las estrategias necesarias para prevenir, en lo posible, los riesgos asociados a la utilización de medicamentos veterinarios ya comercializados.

k) Gestionar los fondos destinados a las actividades de farmacovigilancia veterinaria, al funcionamiento de las redes de comunicación y a la supervisión del mercado que sea de su competencia, que estarán bajo su control permanente con el fin de garantizar su independencia.

l) Establecer los instrumentos necesarios para informar a los facultativos de los riesgos relevantes asociados al uso de los medicamentos veterinarios.

m) Las previstas en esta materia por el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento.

n) Cualquier otra función que pueda resultar necesaria en el ámbito de la farmacovigilancia veterinaria y que deba ser ejercida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Artículo 64. Participación de las comunidades autónomas en el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.

1. A los órganos competentes de las comunidades autónomas, les corresponde colaborar con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en la promoción en su ámbito territorial de los programas de notificación de presuntas reacciones adversas, de acuerdo con los criterios que se establezcan por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2. Asimismo, deberán registrar en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, en el plazo máximo de 20 días naturales desde su recepción, las notificaciones de presuntas reacciones adversas de las que hubieran tenido conocimiento, excepto en el caso de las presuntas reacciones adversas graves y las reacciones en las personas, que deberán registrarse en el plazo máximo de 10 días naturales desde su recepción.

3. Colaborar en las actividades relativas a farmacovigilancia veterinaria que se requieran.

Artículo 65. Obligaciones de los profesionales sanitarios.

Los veterinarios, médicos, farmacéuticos y demás profesionales sanitarios tienen la obligación de:

a) Colaborar en el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, especialmente cuando se trate de reacciones adversas graves o inesperadas o cuando tal comunicación sea una condición que figure en la autorización de comercialización.

b) Notificar toda sospecha de reacción adversa de la que tengan conocimiento durante su práctica habitual y enviarla lo más rápidamente posible a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o al titular de la autorización de comercialización del producto, mediante el formulario que se establecido.

c) Conservar la documentación clínica de las presuntas reacciones adversas a medicamentos, con el fin de completar o realizar el seguimiento, en caso necesario.

d) Cooperar con los técnicos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios, proporcionando la información necesaria que éstos les soliciten para ampliar o completar la información sobre la presunta reacción adversa.

e) Mantenerse informados sobre los datos de eficacia y seguridad de los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren, según los casos.

f) Colaborar con los responsables de farmacovigilancia de los titulares de autorizaciones de comercialización, aportándoles la información que le soliciten, para su posterior notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos veterinarios.

g) Colaborar con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en calidad de expertos, en la evaluación de los problemas de eficacia y seguridad de los medicamentos.

Artículo 66. Obligaciones de los titulares de las autorizaciones de comercialización.

El titular de la autorización de comercialización de un medicamento veterinario:

a) Conservará registros detallados de todas las presuntas reacciones adversas que se produzcan dentro de Unión Europea o en un tercer país. Salvo imposibilidad técnica, estas reacciones se comunicarán en forma de notificación por vía electrónica y de conformidad con las orientaciones que se establezcan.

b) Tendrá a su disposición, de manera permanente y continua, a una persona adecuadamente cualificada responsable en materia de farmacovigilancia veterinaria, que deberá residir en la Unión Europea.

c) Registrará y notificará electrónicamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios rápidamente, y en un plazo no superior a los 15 días siguientes a la recepción de la información, cualquier presunta reacción adversa grave en animales y cualquier presunta reacción adversa en personas ocurrida en España que se le haya comunicado en relación con el uso del medicamento veterinario.

Asimismo, registrará y notificará electrónicamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios rápidamente, y a más tardar dentro de los 15 días siguientes a la recepción de la información, cualquier otra presunta reacción adversa grave en animales y cualquier presunta reacción adversa en personas ocurrida en España relacionada con el uso del medicamento veterinario, de las que pueda presumirse razonablemente que tenga conocimiento.

d) Utilizará una terminología médica veterinaria internacionalmente aceptada para la transmisión de los informes sobre las presuntas reacciones adversas, de acuerdo con las orientaciones establecidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

e) Garantizará que todas las presuntas reacciones adversas graves e inesperadas en animales, reacciones adversas en personas 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 y, a más tardar dentro de los 15 días siguientes a la recepción de la información, de manera electrónica a la Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios. En el caso que se comunicara en el formato electrónico estándar europeo a la Agencia Europea de Medicamentos se considerará como notificada a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

f) Garantizar, en el caso de los medicamentos cuyo Estado miembro de referencia sea España, que se hayan autorizado por el procedimiento de reconocimiento mutuo, o

descentralizado, o que hayan sido objeto de decisión comunitaria, que todas las sospechas de reacciones adversas graves en animales y reacciones adversas en personas que se produzcan fuera de España, pero en el territorio de la Unión Europea se comuniquen en formato y a los intervalos que indique la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, para su análisis y seguimiento de estas reacciones adversas para toda la Unión Europea. Cuando las notificaciones contempladas en este apartado se realicen en el formato electrónico, se considerará notificada a España toda reacción adversa que sea enviada a la base de datos de la Agencia Europea de Medicamentos o a la autoridad competente del Estado miembro correspondiente, si ocurre dentro de la Unión Europea, no siendo necesaria la notificación específica a España.

g) Salvo que se hayan establecido otros requisitos como condición para la concesión de la autorización de comercialización, o se establezcan con posterioridad, las notificaciones de todas las reacciones adversas deberán presentarse a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en forma de informe periódico de seguridad, inmediatamente cuando ésta lo solicite, o, como mínimo, cada seis meses a partir de la autorización de comercialización y hasta su comercialización. Los informes periódicos 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 de seguridad irán acompañados de una evaluación científica de la relación beneficio/riesgo del medicamento veterinario. Los informes periódicos de seguridad se presentarán de acuerdo con las directrices del Volumen 9 de las Normas sobre medicamentos en la Unión Europea.

h) Tras la concesión de una autorización de comercialización, el titular podrá solicitar la modificación de los períodos considerados en la letra g) de este artículo, conforme al procedimiento establecido en la reglamentación comunitaria relativa a las modificaciones de las condiciones de autorización de un medicamento.

i) No podrá comunicar al público datos sobre cuestiones de farmacovigilancia relativos a su medicamento veterinario sin comunicarlo antes o simultáneamente a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 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.

j) Realizar un seguimiento de la bibliografía científica mundial, con el fin de identificar los casos publicados de reacciones adversas en los que existan sospechas razonables de que el

causante es un principio activo de un medicamento de cuya autorización de comercialización en España sea titular. Estos casos se comunicarán de conformidad con los criterios especificados en este artículo.

k) Realizar, cuando se precise, estudios de supervisión posterior a la concesión de la autorización para confirmar, cuantificar o caracterizar riesgos potenciales, o bien aportar información científica nueva sobre la relación beneficio/riesgo de los medicamentos veterinarios autorizados en España.

l) Realizar una evaluación continua de la relación beneficio/riesgo de los medicamentos veterinarios que tenga autorizados en España y comunicar inmediatamente a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios toda aquella nueva información que pueda influir en la evaluación global de la relación beneficio/riesgo o bien pueda requerir la modificación de la ficha técnica, prospecto o ambos.

m) Informar a los profesionales sanitarios de nuevos datos relativos a aspectos de eficacia o seguridad de un medicamento, cuando a criterio de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se considere necesario. Se deberá acordar previamente el texto con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, indicando la naturaleza de la información que contiene.

Artículo 67. Persona responsable de farmacovigilancia veterinaria del titular de la autorización de comercialización.

Esta persona cualificada, prevista en el artículo 66.b), será responsable de:

a) Crear y mantener un sistema para recopilar y tratar la información sobre las presuntas reacciones adversas señaladas al personal de la empresa, incluidos sus representantes, con el fin de que sea accesible al menos en un lugar en la Unión europea.

b) Preparar para las autoridades competentes los informes que le sean requeridos.

c) Garantizar que se dé una respuesta rápida y completa a cualquier solicitud de información adicional de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 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 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 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 autorización de comercialización.

Artículo 68. Modificaciones de las condiciones de autorización de oficio.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, podrá modificar y restringir las condiciones de autorización de un medicamento veterinario relativas a su composición, indicaciones, tiempos de espera o información sobre reacciones adversas o establecer alguna reserva en las condiciones de autorización, cuando sea necesario por razones de interés público o defensa de la salud o la seguridad de las personas o los animales.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, como actuaciones previas a la iniciación del procedimiento para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización, solicitará dictamen al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Veterinario.

Asimismo, solicitará al titular de la autorización de comercialización los informes, documentos o datos, referidos a algunos aspectos relativos a las condiciones de autorización del medicamento veterinario.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a la vista del informe del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Veterinario y de la documentación presentada por el titular, iniciará de oficio el procedimiento correspondiente con audiencia al interesado, dictará resolución indicando los recursos procedentes y la notificará al interesado. El plazo de duración del procedimiento será de seis meses.

4. El titular de la autorización de comercialización, deberá solicitar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, las modificaciones establecidas en la resolución.

Artículo 69. Comunicación al Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, a las comunidades autónomas, profesionales sanitarios y ciudadanos.

1. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará al Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, a las comunidades autónomas y a otros organismos y organizaciones responsables de carácter público o privado, de la adopción de las medidas que, por su relevancia, deban darse a conocer a los profesionales sanitarios.

Las comunidades autónomas difundirán dicha información entre los profesionales sanitarios que, tanto en el sector público como en el privado, ejercen su actividad en su ámbito territorial.

2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las comunidades autónomas harán llegar a los ciudadanos, en forma apropiada, información sobre los riesgos de los medicamentos que puedan tener implicaciones relevantes para su salud.

Artículo 70. Estudios posautorización.

1. Los estudios posautorización deberán tener como finalidad complementar la información obtenida durante el desarrollo clínico de los medicamentos veterinarios previo a su autorización de comercialización. No se planificarán, realizarán o financiarán estudios postautorización con la finalidad de promover la prescripción de los medicamentos veterinarios.

2. Los estudios posautorización se llevarán a cabo de acuerdo con las condiciones que establezca la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios mantendrá un registro de los estudios postautorización. A tal efecto, el promotor del estudio deberá remitir a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios una copia del protocolo del estudio, comunicar el inicio efectivo del estudio y remitir los informes de seguimiento y el informe final.

Disposición adicional primera. Exención del requisito de la prescripción veterinaria para medicamentos destinados a animales productores de alimentos.

Todos los medicamentos veterinarios destinados a animales productores de alimentos de consumo humano, estarán sometidos a prescripción veterinaria desde la entrada en vigor de este real decreto. Para los medicamentos veterinarios que cumplan las condiciones de exención de esta obligación, prevista en el artículo 24, deberán solicitar la correspondiente solicitud de modificación de las condiciones autorización en la que justifique que el medicamento cumple con dichas condiciones.

Disposición adicional segunda. Acceso del Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino a las bases de datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios facilitará el acceso al Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino a sus bases de datos relacionadas con los procedimientos de autorización de medicamentos veterinarios.

Disposición adicional tercera. Disponibilidad de medicamentos.

El Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino y el Ministerio de Sanidad y Consumo, en el ámbito de sus respectivas competencias, promoverán la disponibilidad de medicamentos veterinarios para todas las especies ganaderas de producción de alimentos, en especial mediante acciones tendentes a favorecer, impulsar y apoyar la investigación, experimentación, desarrollo, registro y comercialización de los mismos.

A tal efecto se crea el Comité de disponibilidad de medicamentos veterinarios, como órgano colegiado, adscrito a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, para la valoración, revisión y asesoramiento en materia de disponibilidad de medicamentos veterinarios.

Mediante orden ministerial se desarrollará la composición, funciones y funcionamiento de dicho comité de acuerdo con lo dispuesto para los órganos colegiados en la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de la Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

Disposición adicional cuarta. Código Nacional y trazabilidad de los medicamento veterinarios.

En un plazo de un año desde la entrada en vigor de este real decreto se deberá otorgar a todos los medicamentos que se autoricen el correspondiente Código Nacional. Respecto a los medicamentos ya autorizados se otorgarán de oficio de acuerdo con el calendario que establezca la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

En un plazo de tres años desde la entrada en vigor de este real decreto, se deberá tener operativo el sistema de codificación que permita recuperar por medios electrónicos la información recogida en el artículo 33.

Disposición transitoria primera. Adecuación de las renovaciones de las autorizaciones de comercialización.

Los medicamentos veterinarios autorizados con anterioridad a la fecha de entrada en vigor de este real decreto, para otorgarles la autorización indefinida y que les sea de aplicación el sistema de renovación de las autorizaciones de comercialización previsto en este real decreto, deberán renovar dicha autorización, de acuerdo con las instrucciones de ordenación del proceso que dicte la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Disposición transitoria segunda. Adecuación de la ficha técnica y el material de acondicionamiento.

1. La ficha técnica y el material de acondicionamiento de los medicamentos veterinarios autorizados con anterioridad a la entrada en vigor de este real decreto se adaptarán a las informaciones y estructuras en él previstas, de acuerdo con el calendario estipulado para la renovación de la autorización de comercialización.

2. Las solicitudes de autorización de comercialización y las solicitudes de modificación de las condiciones de autorización que afecten a la información de la ficha técnica y al material de acondicionamiento, que se encuentren en trámite en el momento de la entrada en vigor de este real decreto, deberán adaptarse a las informaciones y estructuras en él previstas, antes de la concesión de la autorización de comercialización.

Disposición transitoria tercera. Adecuación del material de acondicionamiento en los medicamentos veterinarios destinados a animales productores de alimentos de consumo humano.

Los titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos veterinarios destinados a animales productores de alimentos de consumo humano, deberán, en el plazo de un año desde la entrada en vigor de este real decreto, incorporar en el material de acondicionamiento la leyenda «de uso veterinario-medicamento sujeto a prescripción veterinaria».

Disposición derogatoria única. Derogación normativa.

Quedan derogadas las disposiciones siguientes:

a) Del Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios, el artículo 5 del título I; el artículo 8 del capítulo I del título II, con excepción de las definiciones 10, 11, 12, 14, 16, 17 y 18; los capítulos III, IV, la sección 4.<sup>a</sup> del capítulo VI y el capítulo VIII del título II; los artículos 72 y 73 del capítulo I del título VI; el artículo 105 del capítulo I y el capítulo III del título VII, así como el anexo I.

b) El Real Decreto 110/1995, de 27 de enero, por el que se establece normas sobre medicamentos homeopáticos veterinarios.

c) El Real Decreto 1800/2003, de 26 de diciembre, por el que se regulan los gases medicinales, con excepción de los apartados 2 y 3 del artículo 4, y del capítulo III en lo que no contravenga a este real decreto.

Disposición final primera. Legislación sobre productos farmacéuticos.

Este real decreto se dicta al amparo del artículo 149.1.16.<sup>a</sup> de la Constitución Española, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

Disposición final segunda. Incorporación de derecho de la Unión Europea.

1. Mediante este real decreto se incorpora al derecho español 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, modificada por la Directiva 2004/28/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, con excepción de los títulos IV, VI y parcialmente los títulos VIII y X.

2. Asimismo, se transpone la Directiva 2006/130/CE de la Comisión, de 11 de diciembre de 2006, por la que se aplica la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, en cuanto al establecimiento de criterios de excepción respecto al requisito de prescripción veterinaria para determinados medicamentos veterinarios destinados a animales productores de alimentos.

Disposición final tercera. Desarrollo normativo.

1. Se faculta a los Ministros de Sanidad y Consumo y de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, para dictar las disposiciones necesarias para la aplicación y el desarrollo de este real decreto, así como a actualizar sus anexos conforme al avance de los conocimientos científicos y técnicos, de acuerdo con las orientaciones y directrices de la Unión Europea.

2. Se faculta a los Ministros de Sanidad y Consumo y de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, para dictar las disposiciones necesarias para el desarrollo del artículo 6.6 de este real decreto en lo relativo a los requisitos de las solicitudes de medicamentos destinados a peces de acuario, pájaros de casas particulares, palomas mensajeras, animales de terrario, pequeños roedores, hurones y conejos utilizados únicamente como animales de compañía y no sometidos a prescripción veterinaria así como de los requerimientos específicos en el material de acondicionamiento para estos medicamentos.

Disposición final cuarta. Entrada en vigor.

El presente real decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Dado en Madrid, el 18 de julio de 2008.

JUAN CARLOS R.

La Vicepresidenta Primera del Gobierno y Ministra de la Presidencia,

MARÍA TERESA FERNÁNDEZ DE LA VEGA SANZ

ANEXO I

## ESTRUCTURA DEL EXPEDIENTE

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 de los artículos 6 y 7 se presentarán respetando los requisitos que se exponen en este 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 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 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 el Real Decreto 1201/2005, de 10 de octubre, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos

Las disposiciones recogidas en el título I de este anexo se aplicarán a los medicamentos veterinarios que no sean inmunológicos.

Las disposiciones recogidas en el título II de este anexo se aplicarán a los medicamentos veterinarios inmunológicos.

## TITULO I

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

### PARTE 1

Resumen del expediente

#### A. Datos administrativos

El medicamento veterinario objeto de la solicitud deberá identificarse por su nombre y el nombre del principio o principios activos, junto con las indicaciones, 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 del principio o principios activos), 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, la lista de los países en los que se haya concedido la autorización, ejemplares de todos los resúmenes de las características del producto, que hayan aprobado los Estados miembros y la lista de los países donde se haya presentado la solicitud.

#### B. Ficha técnica (resumen de las características

del producto) y material de acondicionamiento

El solicitante propondrá un resumen de las características del producto. 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 del experto

La documentación relativa a los ensayos analíticos, las pruebas toxicofarmacológicas, los estudios de los residuos y las pruebas clínicas deberá contener los correspondientes informes de expertos.

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

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

Cada informe del experto será elaborado por una persona con la debida formación y experiencia. El experto lo firmará y fechará y se adjuntará una breve reseña sobre la titulación, formación y experiencia profesional del mismo. 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 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:

el principio activo o principios activos;

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.

### 2. 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.

### 3. Composición cuantitativa:

a) 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 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 del principio.

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.

b) Los principios activos 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.

c) Si se trata de medicamentos que contienen un principio activo en relación con el cual se curse por primera vez, en cualquier Estado miembro, una solicitud de autorización de comercialización, la composición cuantitativa de un principio activo 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 el mismo principio activo.

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.

## B. Descripción del método de fabricación

La descripción del método de fabricación que 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 asépticos y/o los procesos de esterilización que se empleen.

## C. Control de los materiales de partida

1. Se entenderá por «materiales de partida» todos los componentes del medicamento y, si fuera necesario, del envase.

En el caso de:

Un principio activo que no esté descrito en la Farmacopea Europea ni en la farmacopea de algún Estado miembro,

Un principio activo 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, deberán figurar los resultados de las pruebas, incluidos los análisis de lotes, en particular en el caso de principios activos, relacionados 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.

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.

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:

la denominación de la sustancia, que cumplirá los requisitos del punto 2 de la sección A, se completará con sinónimos comerciales o científicos;

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;

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;

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;

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;

cuando se utilicen materias de origen animal, se describirán las medidas necesarias para asegurar la ausencia de agentes potencialmente patógenos;

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.

1.3 Caracteres fisicoquímicos que pueden modificar la biodisponibilidad: Los datos que figuran a continuación, referentes a los principios activos inscritos o no en las farmacopeas, deberán proporcionarse, en tanto que elementos de la descripción general de los principios activos, 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.

Los tres primeros apartados 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.

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

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 espongiforme 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 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 los principios activos (o de aquellos componentes del excipiente 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 el producto se defina principalmente por su método de fabricación.

#### 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, 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 del principio o principios activos; 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 del principio o principios activos: La identificación y la determinación del principio o principios activos 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 del principio activo 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 del principio activo 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 los principios activos, 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 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 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.

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 un principio activo, 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.

1.3 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, 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 se presentarán con arreglo a las siguientes indicaciones.

Los Estados miembros velarán para que las pruebas se realicen de conformidad con los principios de las prácticas correctas de laboratorio

#### A. Pruebas de inocuidad

Realización de las pruebas:

1. Introducción: La documentación relativa a la inocuidad deberá poner de manifiesto:

a) 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;

b) 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;

c) 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 un principio activo.

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.

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 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 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 este real decreto, 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.

3.3 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:

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.

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 Inmunotoxicidad: 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.

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, los principios activos 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),

el modo de administración y, en particular, el grado probable de incorporación directa del producto al ecosistema,

la posibilidad de que el producto, los principios activos 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.

En la segunda fase, el investigador valorará la necesidad de estudiar más a fondo los efectos del producto en determinados 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 este real decreto.

5.4 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 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.

6. 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);

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 del experto 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

### Realización de las pruebas:

#### 1. Introducción:

A efectos de este real decreto, se entenderá por «residuos» todos los principios activos 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 períodos 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:

- a) 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;
- b) 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;
- c) 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.

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:

1. composición,

2. pureza,

3. identificación del lote,

4. relación con el producto terminado,

5. actividad específica y pureza radiológica de las sustancias marcadas,

6. 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 de experto 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 lo previsto en este real decreto

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 un principio activo 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 del principio activo, 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 del principio activo.

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.

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 un principio activo nuevo tienen utilidad clínica.

La farmacocinética tiene dos áreas principales:

- 1) 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;
- 2) 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 este real decreto, no será necesario el estudio farmacocinético de la asociación fija si se puede demostrar que la administración de los principios activos 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,

#### 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 previsibles 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.

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:

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, 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:

el medicamento de que se trate se suministrará sólo por prescripción veterinaria y, en determinados casos, se administrará exclusivamente bajo estricto control veterinario,

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

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. 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;

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

3. 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 el principio activo 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 los distintos principios activos por separado.

4. Informe de experto: El informe de experto 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 resumen detallado de los resultados de las pruebas y ensayos presentados y referencias bibliográficas precisas.

## TÍTULO II

Requisitos relativos a los medicamentos veterinarios inmunológicos

### PARTE 1

Resumen del expediente

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.

#### A. Datos administrativos

El medicamento veterinario inmunológico objeto de la solicitud deberá identificarse por su nombre y el nombre de los principios activos, junto con la indicación, 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 del principio o los principios activos), 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.

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, en la forma aprobada por los Estados miembros, y la lista de países en que se haya presentado la solicitud.

## B. Ficha técnica (resumen de las características

del producto)

El solicitante propondrá un resumen de las características del producto. 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 de expertos

Todos los aspectos de la documentación deberán ir provistos de informes de expertos.

Cada informe de experto consistirá en una evaluación crítica de las distintas pruebas o ensayos, realizados de conformidad con este real decreto, y deberá poner de manifiesto todos los datos pertinentes para la evaluación. El experto deberá indicar si, en su opinión, el producto de que se trate ofrece garantías suficientes en cuanto a calidad, seguridad y eficacia.

Un resumen objetivo no será suficiente.

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

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

## PARTE 2

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 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:

el principio o principios activos,

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. 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 los principios activos 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.

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 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

Se entenderá por «materiales de partida» todos los componentes utilizados en la producción del medicamento veterinario inmunológico. Los medios de cultivos usados en la producción del principio activo son considerados como un único material de partida.

En el caso de un principio activo que no esté descrito en la Farmacopea Europea ni en la farmacopea de algún Estado miembro, o de un principio activo 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 dicho principio activo 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, 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.

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.

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 principios activos, 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 contranfección, 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 antisueros.

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.

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 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 apartado 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 espongiforme 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

1. Los datos y documentos que se adjunten a una solicitud de autorización de comercialización, 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.
2. 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 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.

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 los principios activos, 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 uno o más principios activos 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 al apartado siguiente, deberán indicarse datos sobre las pruebas de inocuidad. Estas pruebas consistirán preferentemente en estudios de sobredosificación 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.

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 los principios activos 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, 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 3

#### Estudio de la inocuidad

##### A. Introducción

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.

Los datos y documentos que acompañen a la solicitud de autorización de comercialización se presentarán de acuerdo con los requisitos del siguiente apartado B.

Los Estados miembros se encargarán de que las pruebas de laboratorio se realicen de acuerdo con los principios de buenas prácticas de laboratorio

#### 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 recomiende 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.

#### 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 realizada 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 sistémicas 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 progenie, 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 progenie, 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.

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.

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 principios activos 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 exigidas en virtud de este real decreto. 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 4

### 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 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. 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 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.

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 3 y 4, así como un resumen con referencias bibliográficas. Deberá indicarse y discutirse la omisión de cualquier prueba o ensayo recogido en las partes 3 y 4

## 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;
- 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 estos; 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 3 y 4. Dichas conclusiones 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 el apartado A.

## ANEXO II

Ficha técnica o resumen de las características

del producto

La ficha técnica o resumen de características del producto contendrá los siguientes datos, en el orden que se indica a continuación:

1. denominación del medicamento veterinario seguido de la dosificación/concentración 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 oficiales españolas o las denominaciones comunes internacionales o las denominaciones químicas;

3. forma farmacéutica;

4. datos clínicos:

- 4.1 especie de destino,
- 4.2 indicaciones de uso, para cada una de las especies de destino,
- 4.3 contraindicaciones,
- 4.4 advertencias especiales para cada especie de destino,
- 4.5 precauciones especiales de uso, 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 sobredosificación (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 sea de cero días,
- 5. propiedades farmacológicas/inmunológicas:
  - 5.1 propiedades farmacodinámicas, cuando proceda,
  - 5.2 propiedades farmacocinéticas, cuando proceda,
- 6. datos farmacéuticos:
  - 6.1 lista de excipientes,
  - 6.2 principales incompatibilidades,
  - 6.3 período de validez del medicamento, 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 la primera autorización o fecha de la renovación de la autorización;

10. fecha de la revisión del texto.

### ANEXO III

#### Etiquetado y prospecto

##### Parte primera. Información que debe incluirse

##### en el embalaje/etiquetas

1. La denominación del medicamento veterinario, seguida de su dosificación/concentración 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 oficial española o la denominación común de dicha sustancia activa, a continuación del nombre de fantasía y entre paréntesis. La denominación oficial española o la denominación común, al no formar parte de la denominación del medicamento, se puede también incluir en la línea siguiente a la del medicamento.

2. La composición cualitativa y cuantitativa de las sustancias activas y otras sustancias por dosis o por el modo de administración, para un determinado volumen o peso, identificándolas con sus denominaciones oficiales españolas respectivas o, en su defecto, con las denominaciones comunes internacionales o en su defecto por su denominación científica.

3. El número del/los lote/s de fabricación.

4. El número de la autorización de comercialización.

5. El nombre o la razón social y el domicilio o la sede social del titular de la autorización de comercialización, el fabricante (liberador del lote en el espacio económico europeo para fabricantes de terceros países) si difiere del titular y, en su caso, el representante del titular de la autorización de comercialización.

6. Las especies animales a las que esté destinado el medicamento veterinario, posología en función de dichas especies, modo y en aquellos casos que sean necesario la vía de administración. Indicaciones para una administración correcta, si existiesen motivos. Se deberá prever un espacio libre para indicar la posología prescrita.
7. 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, huevos, leche, miel), incluidos aquellos cuyo tiempo de espera sea de cero.
8. La fecha de caducidad, en lenguaje comprensible; se establecerá indicando con dígitos el mes y el año.
9. las precauciones especiales de conservación, si procede en este caso en el espacio reservado a los requerimientos específicos nacionales deberá aparecer el símbolo del frío, cuando proceda.
10. Las informaciones impuestas en relación con la prescripción y dispensación, si hubiera lugar.
11. Se deberá consignar la indicación «de uso veterinario». Con respecto a los medicamentos sujetos a prescripción, la indicación que deberá consignarse será «de uso veterinario -medicamento sujeto a prescripción veterinaria».
12. La forma farmacéutica y el contenido en peso, en volumen o en unidades de toma, podrán ser indicadas sólo en los envases.
13. En la medida en que afecten a la composición cualitativa y cuantitativa en principios activos de los medicamentos veterinarios, las disposiciones de la sección A de la parte II del anexo I serán aplicables a las indicaciones previstas en el apartado 2 de la primera parte del anexo III.
14. Las informaciones estipuladas en el apartado 1 deberán ser redactadas en la caja y en el envase de los medicamentos al menos en castellano.
15. Respecto de los medicamentos autorizados de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento (CE) número 726/2004, la Agencia autorizará, en el embalaje exterior, que figure información suplementaria relativa a la distribución, la posesión, la venta o las posibles medidas de precaución de acuerdo con las disposiciones en materia de material de acondicionamiento de este real decreto.

16. A falta de embalaje exterior, todos los datos que se establecen en este anexo, deberán indicarse en el acondicionamiento primario.

17. Cuando se trate de ampollas, los datos considerados en la parte primera de este anexo III, deberán indicarse en el embalaje exterior, en los envases o etiquetas sólo serán necesarios los datos siguientes:

- a) la denominación del medicamento veterinario,
- b) la cantidad de los principios activos,
- c) la vía de administración,
- d) el número del lote de fabricación,
- e) la fecha de caducidad,
- f) la mención «de uso veterinario».

18. Cuando los acondicionamientos primarios de pequeño tamaño que no sean ampollas y que contengan una sola dosis, y sobre los cuales sea imposible indicar los datos previstos en este anexo III, los requisitos de los apartados serán aplicables únicamente al embalaje exterior.

Parte segunda. Información mínima que debe incluirse en el prospecto del medicamento veterinario

1. Nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización de comercialización y del fabricante (para medicamentos fabricados en terceros países figurará el liberador del lote en el espacio económico europeo) y, si procede, del representante del titular de la autorización de comercialización.

2. Denominación del medicamento veterinario seguida de su dosificación/concentración y forma farmacéutica. En caso de que el medicamento contenga sólo un principio activo y su denominación sea un nombre de fantasía, se indicará la denominación oficial española o la denominación común. Cuando el medicamento se autorice, en virtud del procedimiento previsto del capítulo VIII del título I, con diferentes denominaciones en diferentes Estados miembros afectados, se facilitará una lista de las denominaciones autorizadas en cada Estado miembro.

Se emplearán las denominaciones oficiales españolas o denominaciones comunes internacionales recomendadas por la Organización Mundial de la Salud, siempre que dichas denominaciones existan.

3. Composición cualitativa y cuantitativa en términos de principios activos y otras sustancias.

4. Indicaciones de uso.

5. Contraindicaciones y reacciones adversas, número de registro personal en la medida en que dichas informaciones sean necesarias para la utilización del medicamento veterinario.

6. Especies de destino, posología en función de dichas especies, modo y vía de administración, indicaciones para una administración correcta, si existiesen motivos.

7. Los tiempos de espera aun cuando fueran de cero días, para los medicamentos veterinarios que deban administrarse a los animales productores de alimentos de consumo humano.

8. Precauciones especiales de conservación, si existiesen motivos;

9. Indicaciones impuestas si existiesen motivos, en la autorización de comercialización 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.

10. Precauciones especiales que deban observarse para eliminar el medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su utilización, cuando proceda.

Parte tercera. Símbolos, siglas y leyendas

En el embalaje de los medicamentos veterinarios deberán figurar los siguientes símbolos y requerimientos en el ángulo superior derecho, según proceda:

Dispensación con receta veterinaria

Dispensación con receta de estupefacientes

Dispensación de psicótropos

<

≡

anexo II del RD 2829/1997.

Dispensación de psicótopos

ψ

anexo I del RD 2829/1997.

⇓ Conservación en el frigorífico

⇓⇓ Conservación en congelación

Igualmente deberán figurar las siguientes siglas según el caso:

AV, cuando el medicamento tenga que ser administrado exclusivamente por el veterinario

En los dos primeros casos, además de las siglas deberán figurar las siguientes leyendas:

«Administración exclusiva por el veterinario»

En todos los casos, deberá figurar la leyenda:

«USO VETERINARIO».

En el caso particular de las premezclas medicamentosas deberá figurar la leyenda:

«Premezclas medicamentosas para piensos».